

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

N°

THÈSE

480

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

LECOUTURIER, Jean-Pierre

Interne des Hôpitaux de Paris

Attaché-Assistant de Sciences Fondamentales à la Faculté de Médecine

Né le 28 Février 1937, à Flers (Orne)

Présentée et soutenue publiquement le

**ÉTUDE DE CINQ CAS DE SYNDROME DE ZIEVE
RÔLE ÉVENTUEL D'UN FACTEUR GÉNÉTIQUE
DANS L'HYPERLIPIDÉMIE.**

Président : Mr. M. CONTE, Professeur

DUPUYTREN-COPY
9, Rue Dupuytren
Paris (6°)
1969

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

No

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

LECOUTURIER, Jean-Pierre

Interne des Hôpitaux de Paris

Attaché-Assistant de Sciences Fondamentales à la Faculté de Médecine

Né le 28 Février 1937, à Flers (Orne)

Présentée et soutenue publiquement le

ÉTUDE DE CINQ CAS DE SYNDROME DE ZIEVE RÔLE ÉVENTUEL D'UN FACTEUR GÉNÉTIQUE DANS L'HYPERLIPIDÉMIE.

Président : Mr. M. CONTE, Professeur

DUPUYTREN-COPY

9, Rue Dupuytren
Paris (6^e)

1969



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), BENARD (H.), BERNARD (E.),
 BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.),
 CHAILLEY-BERT (P.), CHEYMOL (J.), COSTE (F.), DEBRE
 (R.), DECHAUME (M.), GALLIARD (H.), GAUDARD D'ALLAI-
 NES (F. de), GENNES (L. de), GIROUD (A.), HAZARD (R.),
 HEUYER (G.), LACOMME (M.), LAMY (M.), LAROCHE (G.),
 LELONG (M.), LEVY (Mlle J.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN
 (C.), MADURO (R.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD
 (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLERY-
 RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU
 (J.), RENARD (G.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON
 (L.), TURPIN (R.), VERNE (J.).

DOYEN Georges BROUET ..

1er ASSESSEUR Daniel BARGETON

2me ASSESSEUR Jean GOSSET

PROFESSEURS :

A. - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
-	HUARD (P.)
- à titre personnel	CABROL (Ch.)
- - -	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
- à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
- - -	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
- - -	DESGREZ (P.)
- - -	POLONOVSKI (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
- à titre personnel	CARTIER (P.)
- - -	DREYFUS (J.-Cl.)

MM.

Biologie médicale, à titre personnel	BOURLIERE (F.)
- - - - -	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
- - - - -	DJOURNO (A.)
- - - - -	DOGNON (A.)
- à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
- - - - -	GOUGEROT (L.)
- - - - -	ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale	MATHE (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
- - - - -	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
- à titre personnel	RACADOT (J.)
Microbiologie	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P.)
- à titre personnel	BARBIER (P.)
Parasitologie	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
- à titre personnel	LOEPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
- - - - -	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
- - - - -	MALMEJAC (J.)
- - - - -	PARROT (J.)
- à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

B. - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1°- MÉDECINE

Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie médicale	BUGE (A.)
- - - - -	BRICAIRE (H.)

MM.

Pathologie médicale	CORNET (A.)
- - - - -	HOUSSET (E.)
- - - - -	LAROCHE (Cl.)
- à titre personnel	AZERAD (E.)
- - - - -	BOUR (H.)
- - - - -	BROCARD (H.)
- - - - -	CAROLI (J.)
- - - - -	FACQUET (J.)
- - - - -	LAMBLING (A.)
- - - - -	LAUNAY (Cl.)
- - - - -	PAYET (M.)
- - - - -	PERRAULT (M.)
- - - - -	SIGUIER (F.)
- - - - -	WORMS (R.)
- - - - -	BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie & Thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	MARCHE (J.)

CHAIRES de CLINIQUES :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENEGRE (J.)
- - - (Broussais)	SOULIE (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
- à titre personnel	BASTIN (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
- à titre personnel (neuro- psychiatrie)	PICHOT (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
- à titre personnel	LHERMITTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infan- tile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)

Clinique des maladies du sang	
à titre personnel (hématol.)	ANDRÉ (R.)
-	BOUSSER (J.)
-	DREYFUS (B.)
(Bicêtre	DEPARIS (M.)
(Broussais	MILLIEZ (P.)
(Cochin	PEQUIGNOT (H.)
(Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
Cliniques médicales (Pitié	DREYFUS (G.)
(Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
(-	CONTE (M.)
(-	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale propédeutique	
(Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique thérapeutique médicale	
(Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique et séméiologie médicales	
(Antoine-Chantin)	DOMART (A.)
Séméiologie médicale (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
- (Pitié)	RAMBERT (P.)
- (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Clinique d'Hydrologie et de Climato-	
logie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
- à titre personnel	GIBERTON (A.)
Clinique médico-sociale du diabète	
sucré et des maladies métaboliques	
(Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
- à titre personnel	RICHET (G.)
-	CROSNIER (J.)
Clinique de génétique médicale	
(Enfants-Malades)	ROYER (P.)
Clinique des maladies des enfants	
(Enfants-Malades)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique médicale infantile et de	
pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BRISAUD (H.)
- à titre personnel	LESOBRE (R.)
Clinique de pédiatrie et de puéricul-	
ture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Hygiène et clinique de la première	
enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
- à titre personnel	POLONOVSKI (Cl.)

MM.

Clinique de pneumo-phtisiologie	
(Laënnec)	BROUET (G.)
- à titre personnel	KREIS (B.)
-	MEYER (A.)
Clinique de rééducation motrice	GROSSIORD (A.)
Electroradiologie	LEDOUX-LEBARD (M.)
-	LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
- à titre personnel	FISCHGOLD (H.)
-	TUBIANA (M.)
-	CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale	
et sociale (Cochin)	DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SEZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M.)

2°- CHIRURGIE

Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
-	KUSS (R.)
-	N...
- à titre personnel	RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A.)

CHAIRES de CLINIQUES :

Clinique carcinologique	DENOIX (P.)
(Gustave-Roussy)	
Clinique carcinologique chirurgicale	
(Necker)	REDON (H.)
- à titre personnel	BREHANT (J.)
(Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
(-	BAUMANN (J.)
(Cochin	LEGER (L.)
(Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
(Saint-Antoine	GOSSET (J.)
(Salpêtrière	SICARD (A.)
(Tenon	OLIVIER (Cl.)
Cliniques chirurgicales	

MM.

Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)
- (Saint-Louis)	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
- (Foch)	PADOVANI (P.)
- (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopé- dique (Raymond-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
- à titre personnel	CHIGOT (P.-L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laënnec)	MATHEY (J.)
- à titre personnel	GAUDARD D'ALLAINES (Cl.de)
Clinique chirurgicale et gynécologi- que (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudelocque)	LEPAGE (F.)
- (Saint-Antoine)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologi- que (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
- à titre personnel	LEBEAU (J.)
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BREGEAT (P.)
- (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	CERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
- (Necker)	COUVELAIRE (R.)

C. - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

Anatomie	GILLOT (Cl.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Bactériologie	LE MINOR (L.)

MM.

	(CARTIER (P.)
Biochimie médicale	(GONNARD (P.)
	(NORDMANN (J.)
Chirurgie.....	CERBONNET (G.)
	(BESSIS (M.)
Hématologie	(BILSKI-PASQUIER (G.)
	(BLANCHER (G.)
Hygiène	(CORRE-HURST (Mme L.)
	(CECCAL (P.)
Médecine légale	(HADENGUE (A.)
	(FOURNIER (E.)
Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
	(COURSAGET (J.)
Physique médicale	(GREMY (F.)
	(PELLERIN (P.)
	(DURAND (J.)
Physiologie	(GIRARD (Fr.)
	(HUGELIN (A.)
Stomatologie.....	CHAPUT (Mme A.)
Pharmacologie	SCHMITT (H.)

D. - PROFESSEURS DÉTACHÉS
DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

MM.

Pathologie chirurgicale.....	RUDLER (J.) Pr. s. ch.
------------------------------	------------------------

E. - PROFESSEURS ASSOCIÉS

MM.

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiolo- gie	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie	MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté..... M. LENA (J.)
Conseiller administratif..... Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la)
Bibliothèque,) M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée)
d'Histoire de la Médecine)

Conservateurs) Mme FORGET (F.),
) Mlles DUMAITRE (P.),
) LAURENT (H.),
) LE NOIR (G.)

Bibliothécaires(Mme CONTET (J.),
 (Mlles DUROZOY (M.-F.),
 (ROBERGE (D.),
 (LE QUANG LINH (G.),
 (REUGE (M.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

Qu'ils trouvent ici le témoignage de ma très profonde affection et de ma reconnaissance.

A MA FEMME , A MES DEUX FILS

Avec toute ma tendresse.

A MES BEAUX-PARENTS

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur M. CONTE

Qui nous a accueilli comme
Interne dans son Service,
et nous a fait l'honneur
d'accepter la présidence
de cette thèse.

En témoignage de notre
respectueuse reconnaissance
et de notre attachement.

A Monsieur le Professeur J.-B. BOUVIER

Il nous a accueilli comme
Interne dans son Service
avec une grande bienveil-
lance.

Qu'il trouve ici l'expres-
sion de notre profond
respect et de notre fidèle
attachement.

A Monsieur le Professeur M. CACHIN

Il nous a aidé de ses
conseils dans la rédaction
de notre thèse.

Qu'il trouve ici l'expres-
sion de notre gratitude et
de notre fidèle attache-
ment.

A mon ami, le Docteur J. ROUFFY

Chef de Clinique Assistant des Hôpitaux

Qui, tout au long de ce
travail, m'a guidé si
amicalement de ses
conseils,

Qu'il trouve ici l'expres-
sion de mes remerciements.

A mon ami, le Docteur Alain GERBAL

Assistant d'Hématologie

Il est pour moi un exemple
de courage, de bonté, de
conscience professionnelle.

Qu'il trouve ici le témoi-
gnage de ma profonde admi-
ration et de mon indéfec-
tible amitié.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

EXTERNAT

Professeur HEPP

Professeur LESOBRE

Professeur NICK

Docteur SALLET

Docteur NETTER

INTERNAT

Docteur MAY

Docteur J. BERNARD

ETUDE DE CINQ CAS DE SYNDROME DE ZIEVE

RÔLE ÉVENTUEL D'UN FACTEUR GÉNÉTIQUE
DANS L'HYPÉRLIPIDÉMIE

INTRODUCTION

Le syndrome de ZIEVE est constitué par l'association, chez un éthylique, d'une anémie de type hémolytique, d'une hyperlipidémie, d'un ictère et d'une stéatose hépatique.

Cette symptomatologie succède, en règle, à une recrudescence importante de l'intoxication éthylique ; elle est transitoire et régresse spontanément sous l'influence du sevrage alcoolique.

La récidive est possible avec, en principe, le même caractère transitoire, explosif des perturbations cliniques et biologiques.

Leslie ZIEVE, le 12 Avril 1957, relatait les vingt cas qu'il avait observés en huit ans au Minneapolis Veterans Hospital (76). Depuis cette date, soixante-cinq autres cas, dont sept français, ont, à notre connaissance, été publiés (1 - 3 - 6 - 24 - 25 - 28 - 30 - 32 - 37 - 40 - 41 - 47 - 48 - 50 - 54 - 60 - 65 - 72 - 75).

Pour ZIEVE, cette symptomatologie n'est pas une association fortuite ; elle comporte un mécanisme physiopathologique particulier, qui a permis à son auteur d'individualiser un syndrome.

Si cette conception demeure encore fragile, elle soulève du moins d'intéressants problèmes concernant notamment les hyperlipidémies et les anémies hémolytiques rencontrées chez les alcooliques.

Après avoir exposé nos observations et tenté une étude synthétique des différents cas de la littérature, nous envisagerons les problèmes pathogéniques complexes de l'hyperlipidémie et de l'anémie hémolytique.

C h a p i t r e I I

RELATION DE CINQ CAS PERSONNELS

OBSERVATION N° 1 *****

Le premier malade fut admis le 7 Juin 1967 dans le Service du Professeur CONTE, à l'Hôpital Saint-Antoine, pour un ictère apparu progressivement à la fin du mois de Mai 1967.

Monsieur MAC... est un homme de 58 ans, marié, sans enfant, représentant de commerce, gros mangeur et bon buveur.

Dans les semaines qui ont précédé l'ictère, le malade signale une asthénie inhabituelle et une anorexie très importante, responsable d'un amaigrissement de dix kilogs.

L'interrogatoire ne retrouve ni prurit, ni douleur abdominale, notamment de l'hypochondre droit, ni état nauséeux, ni oligurie. L'anamnèse élimine toute injection médicamenteuse ou toute prise de sang dans les derniers mois.

L'étude des antécédents révèle deux faits importants : une intoxication alcoolique chronique avec une recrudescence généreuse dans les jours précédant l'hospitalisation, et un ictère fébrile, indolore, survenu trois ans auparavant et dont l'évolution fut spontanément résolutive en huit jours.

Aucune exploration biologique ou radiologique n'a été pratiquée à cette date.

L'examen met en évidence une fièvre à 38°, une hépatomégalie volumineuse, ferme, régulière, globale, atteignant l'ombilic ; la rate est un peu augmentée de volume, mais il n'y a ni circulation veineuse collatérale, ni ascite, ni oedème des membres inférieurs.

L'ictère est généralisé, cutanéomuqueux ; les urines sont mousseuses, foncées, de volume normal ; les selles ne sont pas décolorées.

Le reste de l'examen de ce malade obèse est entièrement normal. La tension artérielle est à 15-7.

Nous évoquons alors trois hypothèses diagnostiques :

- une hépatite, mais on ne retrouve pas de notion d'injection, pas de phase pré-ictérique éloquent, pas d'oligurie, pas d'état nauséeux, enfin installation secondaire de la fièvre.

- une lithiase cholédocienne, en faveur de laquelle plaident un épisode ictérique fébrile trois ans auparavant, l'apparition secondaire de la fièvre. L'absence de douleur et l'évolution progressive sans variation de l'ictère vont à l'encontre de ce diagnostic.

En fait, dans les deux cas, le caractère volumineux de l'hépatomégalie, le huitième jour de l'ictère, incite à évoquer l'origine cirrhotique de cette jaunisse.

Parmi les premiers résultats biologiques, l'existence d'une anémie à 3.200.000 G.R. et d'une cholestérolémie à 5 grammes par litre nous engage à pratiquer un triple bilan : hématologique, hépatique, métabolique.

1°- Bilan hématologique.

En l'absence de toute hémorragie digestive (6 recherches de sang dans les selles négatives), l'anémie s'accroît pour atteindre 2.400.000 G.R. le 20 Juin. L'hémoglobine est alors à 56 %, l'hématocrite à 25, la valeur globulaire de 1,12.

Le 14 Juin, la réticulocytose atteint 12 % avec érythroblastose sanguine (5 %) ; le fer sérique est à 60 γ % avec une saturation à 0,25 ; la bilirubine directe est à 56, alors que la bilirubine indirecte ne dépasse pas 15. La moelle sternale est normale, mais elle a été étudiée dix jours après l'érythroblastose sanguine.

Le taux des plaquettes est normal : 250.000. On note une leucocytose à 11.800 G.B. et 88 % de polynucléaires neutrophiles.

La résistance globulaire est normale ; le test de Coombs est négatif ; il n'y a pas d'anticorps anti-érythrocytaire. Le taux du glutathion est normal, de même que l'électrophorèse de l'hémoglobine.

Il s'agit donc d'une anémie normochrome sidéropénique avec forte régénération.

En fait, la diminution de la durée de demi-vie des hématies marquées au radiochrome (Cr^{51}) à 21 jours (normale 28 j) précise le caractère hémolytique de cette anémie. Il faut signaler que cet examen a été pratiqué le 11 Juillet, date à laquelle l'ictère, l'hyperlipidémie et l'anémie avaient disparu. Cet examen isotopique prouve donc que le processus hémolytique a régressé en dernier.

2°- Bilan hépatique.

A l'entrée du malade, la bilirubine totale est à 175 mg ; nous n'avons pas les taux respectifs de la bilirubine directe et indirecte.

Les tests de floculation (Mac Lagan, Hanger, Gros, Rouge colloïdal) sont normaux ; seul le test

au Kunkel phénol est à 110 unités Vernes.

Le taux de prothrombine est à 63 %. Les transaminases ne dépassent pas 20 unités (normale jusqu'à 12).

Les phosphatases alcalines atteignent 62 unités King et Armstrong (Normale 5 à 10 U.). La réaction de Jirgl est positive. Les protides sont à 68 grammes par litre, avec une albumine à 39 et des globulines à 29. L'électrophorèse des protides met en évidence une augmentation importante des bêta-globulines, une élévation plus discrète des gamma-globulines; la sérum-albumine est légèrement diminuée.

Une laparoscopie, pratiquée le 12 Juin 1967 par le Professeur Agrégé FOUET montre "un foie très augmenté de volume, de façon égale au niveau des deux lobes, de surface irrégulière, d'aspect micronodulaire, de consistance ferme, de couleur rose clair avec un fin piqueté vert. La région vésiculaire et la rate sont recouvertes par l'épiploon. Il n'y a pas d'hypervascularisation du ligament rond. Pas d'ascite. Péritoine normal".

Il n'est pas pratiqué de ponction-biopsie hépatique.

Au total, l'aspect macroscopique du foie, la rétention de la B.S.P. : 50 % à 15 minutes, 25 % à 45 minutes (examen pratiqué le 29 Juin, alors que la bilirubine est à 8 mg/l) sont des arguments en faveur d'une cirrhose hypertrophique.

Mais l'élévation considérable du test de Kunkel-phénol, jointe à une hypercholestérolémie (5 grammes par litre), impose :

3°- Un bilan métabolique.

La glycémie est normale, il n'y a d'ailleurs pas de glycosurie. Le fait capital est la décou-

verte d'une hyperlipidémie à 21,6 grammes par litre). Le lipidogramme révèle une augmentation très importante des bêta-lipoprotéines et une diminution légère des alpha-lipoprotéines.

4°- Enfin, les explorations radiologiques : abdomen sans préparation, transit oeso-gastro-duodénal, l'opacification des voies biliaires avec coupes tomographiques, pratiquée après le déjaunissement, se sont avérées normales.

Il faut signaler que le dosage des amylasémie et amylasurie et que le taux des graisses dans les selles ont permis d'affirmer l'intégrité pancréatique.

En conclusion, l'association, chez un éthylique chronique, d'un ictère cholostatique avec hépatomégalie micronodulaire, d'une anémie hémolytique et d'une hyperlipidémie avec hypercholestérolémie, nous a fait porter le diagnostic de syndrome de Zieve, d'autant que l'évolution rapidement favorable, sans aucun traitement, en fut une preuve supplémentaire.

En fait, les hésitations diagnostiques furent beaucoup plus grandes que ne le laisserait prévoir ce résumé d'observation, comme en témoigne le tableau ci-après, avec l'ordre chronologique des examens.

2° ÉVOLUTION :

L'évolution clinique fut rapidement favorable ; le malade reprit un kilog en un mois et demi (poids normal 96 kg ; poids à l'entrée 86 kg ; poids à la sortie 87 kg) ; la courbe thermique se normalisa sans aucun traitement : du 9 au 23 Juin, alors que la température était à 38°, toute recherche de foyer infectieux banal ou tuberculeux fut négative. A partir du 23 Juin, la température resta à 37°. Le malade retrouva rapidement son appétit normal et l'asthénie disparut.

Sans insister sur l'évolution des signes biologiques qui sont détaillés sur le tableau, nous voudrions souligner le fait que, le 21^{me} jour d'hospitalisation, la bilirubine était à 8 mg/l, les phosphatases alcalines à 13 Unités K.A., le Kunkel-phénol 9 Unités Vernes, la lipémie à 8 g/litre. Seul, le cholestérol restait un peu élevé (3,34 g/litre), alors que les globules rouges ne dépassaient pas 3.400.000 et que la réticulocytose était encore à 8 %. Il fallut attendre le 17 Juillet pour avoir un cholestérol normal, date à laquelle l'étude au chrome 51 prouvait que le processus hémolytique persistait.

Le malade partait en maison de repos le 7 Août 1967, avec une courbe pondérale ascendante, une courbe thermique normale, des signes biologiques normaux. L'examen clinique mettait en évidence la persistance de l'hépatomégalie, bien que celle-ci ait considérablement régressé, notamment au niveau du lobe gauche. La splénomégalie avait disparu.

Après un séjour d'un mois et demi en maison de repos, le malade fut revu à la consultation le 2 Octobre 1967. Son état général était excellent, son appétit féroce (reprise de poids de 5 kg). L'examen clinique révélait la diminution de l'hépatomégalie, réduite à deux travers de doigts sur la ligne mamelonnaire. Comme il le désirait, il reprit ses activités, en promettant de n'assouvir sa soif qu'avec de l'eau minérale (malgré ses tentations professionnelles, puisque Monsieur MAC... était représentant en ... vins et spiritueux). Au préalable, nous avons vérifié le maintien de la normalisation des signes biologiques dont voici le résumé :

- N.F.S. : G.R. : 4.700.000
- Hb : 86 %
- G.B. : 8.000
- Taux de prothrombine : 100 %
- Phosphatases alcalines : 7 Unités K.A.
- Transaminases : 12 U.
- Tests de floculation : normaux.

DATE	G.R.c.	Hb %	Rét. %	HT %	Bil. mg/l	V.S.	Phosph. alb. N ^o 10	Trans. N ^o 12	Tests hépatiques	TP %	Prdt. des Lipi. des q/l	Choles. q/l
9-VI 1967	3.200.000	70			175	78-113	62	SGPT=20	Mac Lagan = 5 Gros = 1,85 Hanger = + Rouge colloïdal = 0 Kunkel phénol = 110	65	T=68 A=39 G=29	5 $\frac{E}{T} = 0,44$
10-VI	2.600.000 5 érythr.	56										
14-VI			12	27	$\begin{matrix} 71 \\ D = 56 \\ I = 15 \end{matrix}$						21,6	
20-VI	2.400.000	56										
23-VI	2.800.000	64	9,8									
28-VI	3.400.000	78	8	32	8		13	SGPT=11	Mac Lagan = 5 Gros = 2,20 Hanger = 0 Kunkel Phénol = 9 Rouge colloïdal = 0		T=77 A=45 G=32	9,4 3,34 $\frac{E}{T} = 0,77$
12-VII	4.300.000	86	1	41	8	17/35	6,7			62		

17-VII	3.800.000	72			35					Mac Lagan = 5 Gros = 1,60 Hanger = 0 Kunkel-phénol = 49 Rouge colloïdal = 0	T=79 A=46 G=33	8,35	2,3 $\frac{E}{T} = 0,86$
4-VIII	4.300.000	85	1	-1	11	$\frac{12}{34}$	8	12	100	Normaux	T=78 A=46 G=32	8,6	1,90

Le 7 Août 1968, le même Laboratoire nous donne les résultats suivants :

- Lipides totaux : 13 mg/ml
- Alphalipoprotéine légèrement diminuée.
- Bêtalipoprotéine très augmentée.

De ces examens biologiques, il faut faire ressortir deux faits importants : l'augmentation de l'activité phospho-lipasique sans tryptase du sérum, alors que le taux des lysolécithines est normal. Nous reviendrons sur l'importance physio-pathologique de ces deux dosages, quand nous étudierons la pathogénie de l'anémie hémolytique.

Le malade part en maison de repos le 16 Août 1968 et revient à notre consultation le 2 Octobre. Son état général est excellent, il pèse 92 kg et ne se plaint de rien.

L'examen clinique met en évidence une hépatomégalie de deux travers de doigts, ferme, régulière. Nous pratiquons les examens suivants :

- N.F.S. : 4.600.000 G.R.
- Hb : 90 %
- Formule blanche et plaquettes : normaux.
- Réticulocytes : 1,2 %.
- De l'électrophorèse des protides, il ressort une augmentation importante des bêtaglobulines. Les transaminases et les phosphatases alcalines sont normales. La bilirubine est à 9 milligrammes ; les tests de floculation sont normaux.
- La B.S.P. est normale.
- Le Cholestérol est à 2,50 grammes.
- Les lipides, à 8 grammes.

Nous pratiquons alors une nouvelle ponction-biopsie hépatique. L'examen histologique, effectué par Madame CONTE, montre : une disparition presque complète de la stéatose, l'absence de signe de souffrance cellulaire, mais une ébauche de lobulation pré-cirrotique avec sclérose nette des espaces portes.

DATE	G.R.	Hb %	Rét.%	HT %	Bil. mg/l	V.S.	Phosph. alb. N. ≤ 10	Transa. N. ≤ 12	Tests hépatiques	Tp %	Pro- ti- des	Lipi- des	Choles. g/l
19-7- 1968	3.800.000	80	3	40	49 D = 36 I = 13	3-5	25	26	Mac Lagan = 8 Hanger = +++ Rouge colloïdal = 0 Kunkel-phénol > 150	68	65 S=37 G=28	36 Sérum lactescent	3,20
26-7	3.200.000	64				35-65							
30-7	3.000.000	51	2	29	38 D = 28 I = 10		2,9	12		100		14,3	2,80
1-8	2.900.000	60											
9-8	2.800.000	58	3		15		10	9	Mac Lagan = 5 Gros = 2 Hanger = ++ Kunkel-phénol = 26 Rouge colloïdal = 0	63	73 S=43 G=30	13	2,45
12-8	3.100.000	62	5,5		12								

Notre ami J. ROUFFY, du Service du Professeur J. LOEPER (Hôpital de la Pitié), a bien voulu alors entreprendre une nouvelle étude du métabolisme lipidique.

- Résultats des examens du 9 Octobre 1968 :

- . Lipides : 6,90 grammes par litre
- . Cholestérol . : 2,20 g/l
- . Triglycérides : 1,50 g/l (Normale < 1,20)
- . Burnstein ... : 51
- . Turbidité ... : 14

- Electrophorèse des lipoprotéines plasmatiques avec tampon d'albumine selon HATCH et LEES :

- . Alpha-lipoprotéines ... : 12 %
- . Pré-bêta-lipoprotéines : 15 %
- . Bêta-lipoprotéines ... : 73 %

Il existe une double bande bêta, pré-bêta.

Il s'agit d'une hypertriglycérémie endogène avec une surcharge en pré-bêta-lipoprotéines (hyperlipomiconémie, forme quatre de FREDRICKSON).

Après trois semaines de régime restrictif en hydrates de carbone, nous nous sommes aperçu qu'il persistait chez Monsieur MAC... un chiffre limite de triglycérides et surtout une surcharge en pré-bêta-lipoprotéines qui est très rare chez le sujet normal à jeun.

Nous n'avons pu réinduire l'hyperlipidémie ni par l'alcool ni par les hydrates de carbone ; vraisemblablement, parce que les charges alimentaires étaient trop faibles.

Nous reviendrons sur ce trouble congénital du métabolisme lipidique, quand nous ferons la physiopathologie de l'hyperlipidémie alcoolique. Signalons que nous n'avons pas pu pratiquer d'enquête familiale, Monsieur MAC... ayant perdu tout contact avec sa famille.

Depuis cette date, le malade a repris son travail ; son poids est stationnaire, son état général excellent, sa tempérance exemplaire. Il garde une hépatomégalie de deux travers de doigt.

□ □

Au terme de cette observation, nous voudrions dégager quelques points intéressants :

Du point de vue histologique, il faut noter la prédominance de la stéatose qui devait déjà exister lors de la première hospitalisation, puisque, au bout de dix-huit mois d'évolution, il n'existe toujours pas de transformation cirrhogène.

Nous n'avons jamais noté d'anomalie pancréatique, hormis l'augmentation de l'activité phospholipasique du sérum. Au cours des deux poussées, l'évolution de l'anémie et de l'hyperlipidémie ne nous a pas paru parallèle. Le cholestérol a été plus lent à se normaliser. Enfin, l'hyper-pré- β -lipoprotéïnémie nous paraît jouer un rôle physio-pathologique.

□

□ □

OBSERVATION N° 2

Monsieur DEC... est adressé dans le Service du Professeur CONTE, à l'Hôpital Saint-Antoine, le 12 Novembre 1968, pour une hépatomégalie avec hyperlipidémie.

Il s'agit d'un homme de 34 ans, marié, père de deux enfants, qui exerce la profession de manoeuvre.

Ce malade n'a aucun antécédent médical, notamment jamais d'ictère. Un seul antécédent chirurgical : une fracture de Dupuytren en 1960.

Il fume une vingtaine de cigarettes par jour et, surtout, il avoue une intempérance alcoolique assez éloquente : ses ingestions liquidiennes quotidiennes sont en moyenne d'un litre de vin, un litre de cidre, un litre de bière et quelques apéritifs.

Cette intoxication éthylique a débuté vers 1960, soit huit ans auparavant, et depuis le mois de Juin 1968 Monsieur DEC... a encore augmenté sa ration quotidienne, notamment de bière.

L'anamnèse ne révèle aucun antécédent familial notable : ses parents sont toujours en vie, ses frères et soeurs bien portants.

Le début de la maladie actuelle a été inauguré brutalement, fin Août 1968, par une douleur de l'hypochondre gauche, irradiant en ceinture dans la fosse lombaire homolatérale et à l'épaule gauche. Il s'agit d'une douleur à type de brûlure, permanente, survenant tous les jours depuis deux mois.

Sus ce fond douloureux permanent, surviennent parfois des paroxysmes durant quelques minutes et ayant les mêmes caractères que la douleur habituelle. Ces paroxysmes ne s'accompagnent ni de vomissements, ni de signes de choc. Il n'y a aucun trouble du transit.

Parallèlement, s'installent une fébricule à 38°, une asthénie inhabituelle, et une anorexie intense ayant entraîné un amaigrissement de 7 kg en deux mois (79 → 72 kg), obligeant le malade à cesser son travail.

Un traitement symptomatique est alors entrepris sans résultat.

Les différentes investigations (radiographies osseuses, de thorax, abdomen sans préparation, quelques examens de laboratoire) ne trouvent aucune étiologie à cette symptomatologie ; elles éliminent notamment une tuberculose.

Vers la fin Octobre 1968, alors que l'asthénie, l'anorexie et la fièvre persistent, le malade se plaint d'une douleur plus importante de l'hypochondre gauche, gardant les mêmes caractères, mais accompagnée de frissons et surtout d'un ictère.

Monsieur DEC... est alors hospitalisé à l'Hôpital de Gien. L'examen met en évidence une hépatomégalie lisse, mousse, ferme, de deux travers de doigts. Il n'y a ni splénomégalie, ni ascite, ni circulation collatérale, ni oedème des membres inférieurs. Le reste de l'examen est normal.

Les examens pratiqués à l'hôpital de Gien sont détaillés dans le tableau ci-dessous :

- Hématies : 5 millions, Hb : 106 %, VG : 1,06
- Leucocytes : 4.400 avec 60 % de polynucléaires neutrophiles.
- V.S. : 52 - 90
- Urée : 0,39 g/litre
- Glycémie : 1,08 g/litre
- Ni sucre, ni acétone, ni albumine dans les urines.
- Bilirubine : 30 mg/litre
 - . Directe : 25
 - . Indirecte : 5
- Phosphatase alcaline : 15 Unités Bodansky (Normale = 1 à 5).

lirubine indirecte est à 5 mg/l. Le myélogramme montre une moelle riche ; la résistance globulaire est normale ; le test de Coombs est négatif ; il n'y a pas d'anticorps anti-érythrocytaires. Le fer sérique est à 60 % avec un coefficient de saturation à 0,18 ; sept jours plus tard, il devait être à 30 % et, le 10 Décembre, à 50 %.

Cette sidéropénie importante nous a fait rechercher le sang dans les selles : six recherches à dix jours d'intervalle furent négatives.

Le transit oeso-gastro-duodénal ne mit en évidence aucune lésion susceptible de saigner. Le tubage gastrique était normal.

Nous avons conclu à une anémie de type hémolytique, bien que nous n'ayons pas demandé de durée de vie des hématies.

2°)- Bilan hépatique :

Dans notre Service, la bilirubine est toujours restée peu élevée ; les phosphatases alcalines sont montées à 15 Unités K.A. ; les transaminases, les tests de floculation, le protidogramme, le complexe prothrombique, enfin la B.S.P. n'ont jamais révélé d'anomalie.

Au total, il s'agissait d'un ictère discret, avec comme seule anomalie biologique l'augmentation des phosphatases alcalines, ce qui incline à penser que l'ictère était de type cholestatique.

La laparoscopie, pratiquée le 14 Novembre 1968 par le Professeur Agrégé FOUET, montrait un foie augmenté de volume, de teinte claire, de surface lisse, de consistance normale ; péritoine et ligaments ronds normaux ; rate non vue ; vésicule normale ; pas d'ascite.

L'examen histologique, pratiqué par Madame CONTE, montrait quelques cellules vacuolisées, stéa-

DATE	G.R.	Hb %	Rét. %	HT %	Bil. mg/l	V.S. N° 10	Phosph. N° 10	Transa. N° 12	Tests hépatiques	TP %	Pro- ti- des	Lipi- des	Choies. g/l
13-11	3.600.000	72	14	35	14	7-06	15	9	Mac Lagan = 11 Gros Hanger = ++ Kunkel-phénols 23	100	07 A=33 G=28	11,5	2,50
14-11	3.300.000	70	10	34									
15-11	3.500.000	70											
16-11	3.300.000	68											
18-11	3.400.000	64	12										
19-11	3.100.000	54											
20-11	2.900.000	52			9								
21-11	3.200.000	58	7										
22-11	3.100.000	68											
25-11	3.400.000	70											
26-11	3.500.000	72											
2-12	4.000.000	94	3										
5-12	4.800.000	94				16-12							
10-12	4.200.000	88		41									
12-12	4.100.000	88	1		10		8	10	Normaux	84	76 A=42 G=34	7,40	2,15

tosiques, de minuscules infiltrats mononucléés périportaux ; l'architecture est normale ; il n'y a pas de surcharge pigmentaire.

3°)- Enfin, bilan métabolique :

La glycémie et l'hyperglycémie provoquée ont éliminé un diabète. Les différentes amylasémies, amylasuries ont toujours été normales. Il n'y avait pas de stéatorrhée ; l'abdomen sans préparation éliminait toute calcification pancréatique ; le cadre duodénal était normal ; la cholécystographie orale et la cholangiographie intraveineuse prouvaient l'intégrité des voies biliaires.

Ces examens ne mettaient en évidence aucun signe de déficit pancréatique. Alors que, le 30 Octobre, le sérum était lactescent, la lipémie à 66 g/litre, le cholestérol à 8,40 g/litre, à son entrée dans notre service la lipémie était à 11,9 g/litre et le cholestérol à 2,30 g/litre.

En dépit de cette normalisation, nous avons fait pratiquer des dosages plus complets par le Laboratoire du Professeur POLONOVSKI.

= Résultats du 25 Novembre 1968 :

- Lipides totaux : 8,60 mg/ml.
- Cholestérol total : 3,25 mg/ml.
- Phospholipides : 2,9 mg/ml.
- Triglycérides : 2,15 mg/ml.

La phospholipase était normale.

= Le 16 Décembre, le même Laboratoire devait nous donner les résultats suivants :

- Lipides totaux : 9,20 mg/ml.
- Cholestérol total : 2 mg/ml.
- Phospholipides : 2,2 mg/ml.
- Triglycérides : 2,15 mg/ml.

Chromatographie des phospholipides :

- Céphalines : 6 %

- Lécithines ... : 63 %
- Sphingomyélines : 20 %
- Lysolécithines : 11 %

Au total, les taux du cholestérol et des triglycérides sont un peu élevés, mais, alors que la phospholipase est normale, les lysolécithines sont à la limite supérieure de la normale.

Parallèlement, le Laboratoire du Docteur J. ROUFFY, du Service du Professeur LOEPER, à la Pitié, nous donnait les résultats suivants :

= Le 18 Novembre :

- Lipides totaux : 8,70 g/litre
- Cholestérol ... : 2,80 g/litre
- Triglycérides : 1,55 g/l
- Burstein : 78
- Turbidité : 12

Electrophorèse des lipoprotéines avec tampon d'albumine :

- Lipoprotéines alpha : 13 %
- lipoprotéines pré-bêta : 25 %
- lipoprotéines bêta : 62 %

Cette électrophorèse montrait donc une double surcharge en bandes séparées en lipoprotéines bêta et surtout pré-bêta.

Il s'agissait donc d'une hyperlipomicronémie dont nous verrons l'importance physio-pathologique à propos des hyperlipidémies alcooliques.

EVOLUTION :

L'évolution a été très rapidement favorable et, à sa sortie du Service, le 13 Décembre 1968, le malade avait repris 13 kg ; il ne se plaignait plus d'aucune douleur, on ne percevait que le bord antérieur du foie en fin d'inspiration.

Le 12 Décembre 1968, nous avons pratiqué une

deuxième ponction-biopsie du foie . L'examen histologique, pratiqué par Madame CONTE, révèle qu'il n'y a plus de stéatose ; l'architecture est subnormale ; tout au plus, la dilatation de quelques veines centrolobulaires est-elle notée.

Le malade quitte le Service en excellent état général, ne souffrant plus.

o o

Nous voudrions dégager quelques particularités de cette observation.

Le syndrome douloureux nous a fait envisager la possibilité d'une pancréatite que nous n'avons pu mettre en évidence. Il a d'ailleurs disparu sans aucun traitement.

L'ictère de type cholostatique n'a jamais été intense.

La sidéropénie n'a pas reçu d'explication.

L'évolution de la lipémie et de l'anémie n'a pas été parallèle. La phospholipase était normale, alors que lysolécithine était à la limite supérieure de la normale.

Les perturbations hépatiques furent toujours minimes.

Enfin, l'hyperpré-bêta-lipoprotéïnémie, que nous avons retrouvée chez deux membres de la famille, sera revue au chapitre de la pathogénie des hyperlipidémies alcooliques.

o

o o

OBSERVATION N° 3

Monsieur B... Louis, 48 ans, est hospitalisé dans le Service du Docteur CACHIN, à l'Hôpital Lari-boisière, le 24 Mai 1964.

Au début du mois de Mai 1964, le malade se plaint d'asthénie et de troubles digestifs assez vagues (anorexie, état nauséux, diarrhée). Vers le 10 Mai, apparaît un ictère avec urines foncées et selles décolorées, dont l'installation est progressive et qui demeurera modérée.

Il n'y a ni douleur, ni prurit, ni fièvre.

Aucun antécédent particulier n'est à noter. Il existe un éthylysme chronique à la bière : environ deux litres par jour, plus quelques apéritifs.

Le foie est très nettement augmenté de volume, débordant de trois travers de doigts, ferme, lisse, à bord mousse. Il n'y a pas de splénomégalie ni de signes d'hypertension portale. L'examen clinique ne révèle pas d'autre anomalie.

Les examens biologiques sont détaillés dans le tableau ci-après.

La lactescence du sérum était considérable, rendant impossible la lecture des réactions inflammatoires et le dosage des transaminases. Les lipides atteignaient le chiffre très élevé de 63,6 grammes par litre avec un cholestérol total à 8,4 g et une élévation très marquée des triglycérides.

Par ailleurs, le lipidogramme montrait une augmentation des bêta-lipoprotéines.

Cette hyperlipidémie était associée à une anémie à 3.320.000 G.R., normochrome, avec réticulocytose élevée et augmentation des érythroblastes médullaires (31 %). La demi-vie des hématies marquées au chrome radio-actif était de 19 jours. Il s'agissait

donc d'une anémie hémolytique.

La laparoscopie montre un foie de surface et d'apparence sensiblement normales, bien que le lobe gauche apparaisse un peu chagriné.

	24 Mai 1964	20 Juin
- Bilirubine totale.....	49 mg/l	4 mg/l
- Bilirubine non conjuguée.....	24 mg/l	
- Lipides totaux.....	63,6 g/l	5,10 g/l
- Cholestérol total.....	8,4 g/l	2,50 g/l
- Cholestérol estérifié.....	2,4 g/l	1,75 g/l
- Triglycérides.....	5,22	
- Alpha-lipoprotéines.....	15,5 %	24 %
- Bêta-lipoprotéines.....	84,5 %	76 %
- Protéines totales.....	59 g/o/oo	70 g/o/oo
- Sérine.....	26	38
- Globulines.....	33	32
- Test de Mac Lagan.....		57 U.M.
- Test de Hanger.....		63 U.M.
- Test de Gros.....		1,7
- Prothrombine.....	69 %	80 %
- Transaminases SGPT.....		10
- Phosphatases alcalines.....	4 U.Bod.	
- Glycémie.....	1,10 g/l	0,85 g/l
- Hématies.....	3.320.000	3.600.000
- Valeur globulaire.....	0,97	0,98
- Plaquettes.....	124.000	
- Leucocytes.....	6.800	8.000
- Réticulocytes.....	14 %	5 %
- Erythroblastes médul- laires.....	31 %	
- Temps de survie des hématies marquées.....	19 jours	

La ponction-biopsie à l'aiguille de Meinghini ramène un petit fragment au niveau duquel on décèle une stéatose très importante, atteignant 80 % des hépatocytes. Un seul espace porte est visible sur la préparation : on y note un discret pinceautage

fibreux.

Les radiographies gastro-duodénales sont normales. Une exploration radiologique des voies biliaires, faite après la disparition de l'ictère, le sera également.

L'évolution est très rapidement favorable, sous l'effet du sevrage et du repos. Dès le 29 Mai, la lipidémie est tombée à 14,80 g. Elle est à 5,10 g le 20 Juin. En même temps, le subictère s'est totalement effacé et le volume du foie a très nettement régressé.

Par contre, l'anémie ne s'est que très peu améliorée lorsque le malade quitte l'hôpital après un mois d'évolution.

On retrouve, dans cette observation, l'ensemble des caractères cliniques et biologiques du syndrome décrit par ZIEVE.

OBSERVATION N° 4

Madame B... Marianne, 46 ans, est hospitalisée dans le Service du Docteur CACHIN, à l'Hôpital Cochin, le 20 Janvier 1967, pour des œdèmes des membres inférieurs.

Il existe, chez cette malade, une intoxication alcoolique modérée mais certaine, datant de plusieurs années.

L'examen révèle l'existence d'un gros foie, débordant de quatre travers de doigts, dur, lisse, à bord inférieur tranchant, et d'une splénomégalie palpable.

Il n'y a ni ascite, ni circulation collatérale. Il existe des angiomes stellaires sur le thorax et les bras et une acné de la face.

Enfin, l'ictère conjonctival est net, bien que la coloration des téguments soit à peine modifiée.

Le bilan biologique à l'entrée donne les résultats suivants :

- Protides totaux : 106 g o/oo avec une sérine à 52 et des globulines à 54.
- Electrophorèse sur papier :

albumine	: 50 %
alpha-1	: 3 %
alpha-2	: 9 %
bêta	: 57 %
gamma	: 22 %
- Bilirubine : 28 mg o/oo : Directe : 16 mg
Indirecte : 12 mg
- Cholestérol total : 7,2 g o/oo
- Réaction phénolique de Kunkel : 146 U.
- Phosphatases alcalines : 20 U.
- Transaminases : SGPT : 35 U., SGOT : 19 U.
- Temps de Quick : 42 %. Prothrombine vraie : 80 %.
- Proconvertine : 41 %. Accélélerine : 33 %.

sibilité d'une hépatite lipoïde : l'hyperprotidémie, la vitesse de sédimentation très accélérée : 113-114. Mais, toutes les recherches dans ce sens (cellules L.E., auto-anticorps anti-érythrocytaires, anti-D.N.A., immuno-électrophorèse) sont demeurées négatives. Ni le tableau clinique, ni le contexte histologique n'étaient, d'ailleurs, évocateurs.

o o

Au total, cette observation associait une stéatose hépatique, un ictère léger, une anémie hémolytique et une élévation des lipides sanguins. Cependant, la perturbation du métabolisme lipidique était d'un type particulier : le sérum était clair ; l'hyperlipémie portait essentiellement sur le cholestérol, il n'y avait pas d'hypertriglycémie. L'électrophorèse des phospholipides montrait une augmentation importante des alpha-lipoprotéines qui se rencontre habituellement au cours des cholestases importantes. Devant la persistance de l'hypercholestérolémie plusieurs mois après la poussée du syndrome de Zieve, nous avons évoqué la possibilité d'une hypercholestérolémie essentielle.

Cette observation pose donc un problème nosologique que nous reverrons au chapitre de la pathogénie.

o

o o

OBSERVATION N° 5

Monsieur C.. A... est adressé, le 29 Août 1967, dans le Service du Docteur RICHARD, au Centre Hospitalier de Troyes, pour "bilan d'un ictère".

Chez cet homme de 58 ans, manoeuvre, l'anamnèse ne révèle aucun antécédent pathologique, hormis une intoxication alcoolique chronique.

Dans les semaines qui ont précédé l'hospitalisation, le malade signale une asthénie et une anorexie importantes ayant entraîné un amaigrissement de 10 kg"

L'ictère est franc, cutanéomuqueux, sans prurit, sans aucune douleur abdominale, sans aucun trouble gastro-intestinal. L'interrogatoire ne retrouve pas la notion d'injections dans les mois précédents.

L'examen de cet homme encore pléthorique met en évidence une hépatomégalie, ferme, lisse, importante (un travers de main sur la ligne mamelonnaire), un peu sensible. On ne note ni splénomégalie, ni circulation collatérale, ni ascite, ni oedème des membres inférieurs.

La température est à 38°. Le reste de l'examen est entièrement normal.

Les examens biologiques sont détaillés dans le tableau ci-après.

Nous voudrions mettre en exergue quelques perturbations biologiques :

- La valeur globulaire a toujours été supérieure à 1.
- L'érythroblastose n'a pas dépassé 6 %.
- La réticulocytose a atteint 11,8 %.
- Le test de Coombs était négatif ; la résistance globulaire normale ; électrophorèse de l'hémoglobine normale ; pas de porphyrinurie.
- Pour une bilirubinémie totale de 239 mg, la bili-

Date	G.R.	Hb %	Rét. %	Bil. mg/l.	L.T. g/l.	C.T. g/l.	T.P.	Protides	Tests hépatiques
30-8	3.300.000	72		T = 239 D = 39 I = 200		> 5	73	PT = 52 A = 23 G = 29	Mac Lagan = 6 Hanger = + Gros = 2,10
5-9					20,37	> 5			
7-9			11,8			5,38			
16-9	2.720.000	62					55	PT = 70 A = 31 G = 40	Mac Lagan = 20 Gros = 2
20-9	2.730.000	62		T = 60 D = 27 I = 53					
27-9	3.240.000	68			12,37	2			
18-10	3.220.000	72			7,5	2	90		
2-11	3.550.000	73		T = 10		1,85			Mac Lagan = 21 Hanger = ++ Gros = 1,75
9-11					12,5	2,68			Mac Lagan = 15 Hanger = +

rubine indirecte était à 200 mg.

Il s'agissait donc d'une anémie hémolytique.

L'ictère était intense ; les tests de flocculation normaux. Les transaminases et surtout les phosphatases alcalines n'ont malheureusement jamais été dosées.

Du point de vue métabolique, la cholestérolémie était supérieure à 5 g/l et la lipidémie à 20,37 g/l.

L'électrophorèse des lipides montrait une très forte augmentation des β -lipoprotéines.

Enfin, une laparoscopie, pratiquée le 16 Octobre 1967, montre un foie augmenté de volume dans son ensemble, lisse, de couleur pâle, de consistance ferme ; rate non vue ; pas d'ascite. Il n'est pas effectué de ponction-biopsie.

Au total, hépatomégalie, ictère, anémie de type hémolytique et hyperlipidémie authentifient le syndrome de Zieve qui sera confirmé par l'évolution rapidement favorable sous la seule influence du sevrage alcoolique.

Cependant, il faut remarquer la survenue de plusieurs clochers thermiques à 38°-39°, avec frissons ; il n'a jamais été retrouvé de foyer infectieux.

L'anémie a été lente à se réparer ; plusieurs chromatographies des lipides (20-X, 2-XI, 9-XI), des hématies et du sérum ont mis en évidence une augmentation des lysolécithines (11,6 %).

L'évolution de l'anémie et celle de la lipémie ont été grossièrement parallèles.

La lipémie et la cholestérolémie se sont élevées secondairement après une chute initiale. Il est possible que, malgré la surveillance vigilante

du personnel, la malade ait réussi à boire à l'occasion de la Toussaint.

Enfin, le transit oeso-gastro-duodénal était normal ; on n'a pas retrouvé de calcification pancréatique.

o

o o

Après l'étude de ces cinq observations, nous allons passer en revue les différents cas de la littérature.

C h a p i t r e I I I

†

SYNTHÈSE CLINIQUE, BIOLOGIQUE, METABOLIQUE ET HISTOLOGIQUE DES PRINCIPAUX CAS DE LA LITTÉRATURE

I - ETUDE CLINIQUE.

La majorité des malades sont de sexe masculin, ce qui fait envisager à MYERSON (50) un éventuel rôle protecteur des oestrogènes.

L'âge moyen des malades de ZIEVE était de 39 ans ; c'est, en effet, la moyenne d'âge constatée.

L'anamnèse retrouve une intoxication alcoolique chronique avec souvent une recrudescence importante avant l'éclosion des premiers troubles (4-47). La récurrence est favorisée par la reprise des ingestions liquidiennes ; un malade de ZIEVE resté intempérant a présenté six récurrences.

La nature de l'alcool est variable, essentiellement fonction de la nationalité du malade. Il ne semble pas possible d'invoquer l'action particulière d'une intoxication massive par des alcools à hauts degrés, comme l'ont suggéré GRILLIAT et C^o (28).

Typiquement, le début est marqué par la survenue progressive de nausées, de vomissements, de diarrhée et surtout d'une anorexie s'accompagnant d'asthénie et d'amaigrissement.

Le malade se plaint souvent de douleurs abdomi-

nales, à l'épigastre ou dans l'hypochondre droit, ou parfois plus diffuses. Elles sont sourdes, à type de crampes ; leur intensité est variable et parfois telle qu'elle a pu faire évoquer une pancréatite aiguë, voire justifier une intervention exploratrice (1-37). Sur un fond douloureux permanent, on note souvent des paroxysmes de durée variable.

La fièvre est fréquente, en règle modérée avec parfois des clochers accompagnés de frissons. La recherche d'un foyer infectieux s'avère le plus souvent vaine. Sa disparition coïncide souvent avec la régression des perturbations biologiques.

On peut observer des manifestations neurologiques spécifiques de l'intoxication exogène ; le delirium tremens n'est pas rare.

A l'examen clinique, l'hépatomégalie est en règle franche, parfois volumineuse, portant souvent sur les deux lobes. Sa régression est un bon signe de guérison. La splénomégalie n'est pas fréquente, très souvent discrète. Des oedèmes, une ascite sont plus rarement notés.

Les examens complémentaires mettent en évidence les éléments fondamentaux du syndrome : l'hyperlipidémie, l'anémie hémolytique, l'ictère et la stéatose hépatique.

II - ÉTUDE BIOLOGIQUE.

1)- L'hyperlipidémie

est constante. En dépit du titre de sa communication, ZIEVE n'avait pas dosé les lipides sanguins, mais il avait soupçonné l'existence d'une hyperlipémie sur la notion d'une lactescence du sérum pour dix de ses vingt cas. La lipémie est aux alentours de 20 grammes par litre ; dans deux de nos observations, elle dépassait 60 grammes par litre. Le frac-

tionnement des lipides n'est pas toujours réalisé ; leur étude quantitative n'intéresse pas toujours les mêmes fractions ; certains résultats apparemment discordants peuvent s'expliquer par l'emploi de techniques différentes. Dans les six observations de KESSEL (37), existait une augmentation du taux des graisses neutres dans quatre cas et une augmentation du taux des acides gras totaux et des phospholipides dans les six cas.

Les triglycérides ne sont pas toujours élevés, contrairement aux phospholipides, mais les graisses neutres et les phospholipides peuvent être augmentés chez le même malade. L'hyperlipidémie est en règle éphémère. Quand elle est pratiquée, l'électrophorèse des lipides met en évidence une proportion nettement accrue des bêta-lipo-protéines.

Le taux du cholestérol sérique est également presque toujours augmenté. Il était supérieur à quatre grammes pour mille dans quatorze observations de ZIEVE et cinq observations de KESSEL. Il atteint quatorze grammes dans l'observation de RONCA (60). L'augmentation porte à la fois sur le cholestérol libre et estérifié de façon grossièrement parallèle. L'hypercholestérolémie se normalise souvent beaucoup plus lentement que la lipémie. Dans notre quatrième observation, la persistance de l'hypercholestérolémie après la régression du syndrome de Zieve pose un problème nosologique.

2)- L'anémie hémolytique,

parfois modérée, se traduisait dans les observations de ZIEVE par une baisse du taux de l'hémoglobine et une augmentation de l'urobilinogène urinaire.

Sur huit malades ayant fait l'objet d'une ponction sternale, six avaient une hyperplasie de la lignée érythrocytaire allant jusqu'à 50 % de normoblastes. Les recherches de sang dans les selles ont toujours été négatives. La réticulocytose sanguine est

parfois très élevée. La bilirubine indirecte est rarement augmentée. Il n'y a pas d'auto-anticorps : le test de Coombs est négatif. Enfin, la résistance globulaire est en général normale.

ZIEVE n'a pas étudié la durée de vie des hématies de ses malades. Mais KESSEL l'a calculée dans cinq cas, et a constaté qu'elle oscillait dans quatre d'entre eux entre dix-neuf et vingt-trois jours, la normale étant comprise entre vingt-cinq et trente-cinq jours. Des résultats analogues sont signalés par d'autres auteurs (6 - 25 - 40 - 47 - 50). Dans nos observations, nous avons noté un raccourcissement de la durée de vie des hématies par l'étude du chrome radio-actif. Cette diminution de la survie des hématies est un bon signe en faveur de la nature hémolytique de l'anémie, même quand les tests d'hémolyse in vitro sont normaux.

Chez six patients de MYERSON (50), le chrome 51 était normal. Les auteurs pensent que cette découverte est compatible avec une hémolyse aiguë de très brève durée : "Si tel est le cas, l'étude du chrome 51 peut être normale parce que ces patients produisent des réticulocytes et des globules rouges relativement jeunes qui peuvent effectivement prolonger la durée de vie des hématies."

Pour KESSEL (37), l'anémie peut manquer parce qu'elle est masquée par une hyperactivité médullaire compensatrice. Le taux du fer sérique est variable ; dans deux de nos observations, la sidéropénie n'a pas reçu d'explication. Enfin, l'anémie normo ou macrocytaire n'échappe pas au caractère transitoire des symptômes précédents. Cependant, elle disparaît parfois lentement, pouvant même être le dernier signe biologique à régresser.

3) - L'ictère,

autre élément fondamental du syndrome, est souvent de courte durée. Dans les observations de ZIEVE, la bilirubinémie variait entre 14 milligrammes et

quatre cent trente milligrammes (430 mg). Son taux moyen est de soixante à soixante-dix milligrammes, comme dans les trente-trois observations de MYERSON (50). La bilirubinémie est à prédominance directe, sauf dans quelques observations, notamment chez notre cinquième malade.

Les épreuves de flocculation sont en règle peu perturbées, les transaminases le plus souvent normales; l'élévation pratiquement constante des phosphatases alcalines incline à penser que l'ictère est de type cholestatique.

L'électrophorèse des protides et les test d'insuffisance cellulaire hépatique sont en règle normaux; il est bien évident que leur perturbation est fonction de l'état préexistant du foie.

La rétention sanguine de la B.S.P., augmentée pendant les premiers jours, diminue ensuite lorsque la cholestase régresse.

III - ETUDE HISTOLOGIQUE. *****

Les données anatomo-pathologiques constituent le dernier élément fondamental du syndrome. Dans son travail initial, ZIEVE a pratiqué une ponction-biopsie du foie chez 16 malades et trouvé une stéatose de degré variable dans 14 cas. Cette stéatose était tantôt pure, tantôt associée à une fibrose plus ou moins intense, atteignant dans certains cas des aspects de cirrhose sévère. Dans les observations rapportées depuis, des modifications histologiques du même type ont été constatées. Ainsi, MYERSON (50) a pratiqué une ponction-biopsie chez 25 de ses 33 malades et a constaté une stéatose associée à une sclérose plus ou moins importante chez 22 malades; dans trois cas, il ne s'agissait que de cirrhose sans stéatose. Enfin, un ictère tissulaire modéré s'associe souvent à la stéatose qui représente l'at-

teinte histologique essentielle.

En raison de l'évolution régressive, les documents anatomo-pathologiques sont représentés par des prélèvements biopsiques, sauf dans quelques cas (28 - 32). L'observation récente de HAYASHI et STEMMERMANN (32) concerne un sujet hypertendu, porteur d'une cirrhose grave, mort d'hémorragie cérébrale au cours de l'évolution d'un syndrome de Zieve. L'autopsie, en plus d'une cirrhose avec stéatose modérée et de lésions de pancréatite, sur lesquelles nous reviendrons, a révélé un aspect particulier de surcharge lipidique des histiocytes trouvée dans de nombreux tissus, mais particulièrement net dans le pancréas, les reins et l'appareil kûpfferien hépatique. Ce cas demeure, pour l'instant, difficile à classer. Nous n'avons retrouvé aucune autre observation dans laquelle il existât une surcharge lipidique de ce type avec aspect spumeux des cellules de Kûpffer.

IV - ÉVOLUTION. *****

L'évolution est toujours de courte durée, les symptômes s'effaçant en quatre à six semaines lorsque l'intoxication est arrêtée. Nous avons vu que la récurrence est possible et qu'elle n'aggrave pas obligatoirement le pronostic.

La régression de l'hépatomégalie est habituelle, mais dépend évidemment de l'importance des lésions histologiques.

L'évolution de l'anémie et de l'hyperlipidémie ne sont pas toujours parallèles ; l'hyperlipidémie est en règle éphémère, alors que l'anémie se répare souvent beaucoup plus lentement.

Telles sont, en définitive, les caractéristiques cliniques, biologiques et évolutives que nous avons tirées de l'analyse des différents cas de la littérature.

Le syndrome de ZIEVE a donc une définition séméiologique.

Nous allons maintenant étudier les problèmes pathogéniques complexes de ce groupement symptomatique.

C h a p i t r e I V

PHYSIO-PATHOLOGIE DE L'ICTÈRE, de L'HYPERLIPIDÉMIE ET DE L'ANÉMIE HÉMOLYTIQUE

Chacun des éléments du syndrome de Zieve peut se rencontrer chez un alcoolique chronique porteur d'une stéatose hépatique.

Comme le souligne MYERSON (50), le grand mérite de ZIEVE est d'avoir remarqué la relative fréquence de ce groupement symptomatique. Le premier, il a isolé, au sein de faits disparates, des éléments communs autour desquels les études ultérieures ont pu s'ordonner.

Pour ZIEVE, cette symptomatologie n'est pas une association fortuite ; elle comporte un mécanisme physio-pathologique propre qui lui donne son individualité.

Nous exposerons d'abord la théorie de ZIEVE (76), puis nous en ferons la critique en exposant les hypothèses actuelles sur la physio-pathologie de l'ictère, de l'hyperlipidémie et de l'anémie hémolytique.

Nous excluons de notre étude le problème de la stéatose hépatique.

THEORIE DE ZIEVE

Pour ZIEVE, le fait fondamental est la stéatose hépatique provoquée par l'intoxication alcoolique chronique. L'hyperlipidémie lui serait directement liée. Elle résulterait d'une mobilisation accrue des lipides provenant du foie ou s'y dirigeant.

D'après l'étude chronologique des faits, l'auteur pense que l'hyperlipidémie serait plutôt due à une mobilisation des graisses de surcharge hépatique au moment où commence le processus de guérison de la stéatose.

L'hyperlipidémie serait elle-même la cause de l'anémie hémolytique. Certains lipides ont, en effet, la propriété de fragiliser les hématies in vitro. L'un d'eux, la lysolécithine, était particulièrement incriminé par ZIEVE dans sa première publication (76). Ce lipide, puissamment hémolysant in vitro, diffère de la lécithine, principal phospholipide du sérum, par la substitution d'un radical hydroxyle à l'un de ses acides gras. Cette transformation peut être accomplie par la lipase pancréatique : la phospholipase A.

Comme des taux minimes de lysolécithine seraient capables de provoquer une hémolyse, il suffirait de la présence dans le sang de très petites quantités de phospholipase A pour entraîner l'anémie hémolytique. Ces traces de phospholipase passeraient dans le sang à la faveur d'une pancréatite discrète dont les douleurs abdominales seraient une autre manifestation.

Dans un travail plus récent (77), ZIEVE n'attribue plus à la lysolécithine un rôle exclusif, mais l'auteur continue à penser que l'hémolyse est une conséquence directe de l'hyperlipidémie : soit qu'un lipide anormal soit présent dans le sang, soit qu'il existe un déséquilibre quantitatif entre certains lipides normaux du sérum. On pourrait ainsi

On pourrait ainsi admettre un déséquilibre dans le sérum de ces malades contre :

- certaines substances favorisant l'hémolyse, tels la lysolécithine, les lysocéphalines, certains acides gras libres et certains stéroïdes ;

- + et d'autres substances anti-hémolytiques, telles que le cholestérol, la lécithine, l'albumine et les globulines.

Enfin, l'ictère est lié à la stéatose hépatique par un mécanisme de cholestase intra-hépatique.

Au total, la théorie de ZIEVE se résume ainsi : l'alcoolisme est responsable de la stéatose hépatique ; l'ictère et l'hyperlipidémie ne sont que la conséquence de la stéatose ; quant à l'anémie hémolytique, elle est secondaire à l'hyperlipidémie.

Ainsi, l'association clinique décrite par ZIEVE constituerait-elle une entité physio-pathologique avec interdépendance de certains symptômes.

Cette pathogénie proposée par ZIEVE est actuellement battue en brèche.

I/ - PATHOGENIE DE L'ICTERE.

L'ictère est une manifestation clinique fréquente du "foie alcoolique" et son mécanisme a suscité depuis longtemps de nombreuses discussions (18).

On sait qu'il peut se rencontrer au cours des stéatoses pures, bien que sa fréquence apparaisse variable suivant les statistiques : 20 cas sur 102 dans celle de LEEVY et coll. (42), un seul cas sur 18 dans celle de LAMELIN, ORCEL et coll. (41), mais la bilirubinémie est élevée dans 38 % des cas dans une autre étude de FAUVERT, BOIVIN et LAMELIN. Dans certaines observations, comme celle de VARAY et coll. (70), cet ictère revêtait une allure pseudo-obstructive.

L'ictère du syndrome de Zieve répond assez bien à la description des ictères par cholestase intra-hépatique des stéatoses et des cirrhoses alcooliques (18).

En effet, dans les différentes observations de syndrome de Zieve, l'hyperbilirubinémie est en général à prédominance directe, ce qui exclut l'origine hémolytique de l'ictère. D'ailleurs, l'intensité et l'évolution de l'ictère, et celles de l'anémie ne sont pas obligatoirement parallèles au cours du syndrome de Zieve.

Chaque fois que l'exploration radiologique des voies biliaires a été pratiquée, elle a révélé l'intégrité de la voie biliaire principale.

Enfin, nous avons vu que la stéatose est la lésion histologique prédominante ; cette stéatose peut être minime ou très importante ; elle peut être pure ou associée à une fibrose plus ou moins intense.

Au total, bien qu'il n'y ait pas de proportionnalité entre l'intensité de l'hyperbilirubinémie et le degré de la stéatose (41), bien que l'ictère ne soit pas fréquent au cours des stéatoses pures, on admet que la rétention biliaire du syndrome de Zieve est en relation directe avec la surcharge graisseuse qui entraîne une cholestase intra-hépatique. L'augmentation pratiquement constante des phosphatases alcalines cadre bien avec cette interprétation.

Le mécanisme habituellement invoqué est une compression des canalicules biliaires par les cellules et les amas stéatosiques (70). Il s'agit donc d'une gêne mécanique à la circulation biliaire.

Comme l'écrivaient, il y a 45 ans, FIESSINGER et BRODIN, à propos des syndromes ictéro-ascitiques des cirrhotiques : "En augmentant ses dimensions par la distension graisseuse, la cellule hépatique, bloquée dans le lobule encerclé de tissu fibreux, augmente la gêne circulatoire de la bile et du sang,

d'où apparition de l'ictère et de l'ascite".

Plus récemment, SCHAFFNER et coll. (63) ont suggéré une autre explication : une augmentation de la perméabilité des canalicules biliaires.

En conclusion, si le mécanisme de la cholostase intra-hépatique rencontrée au cours de la stéatose n'est pas entièrement élucidé, l'ictère du syndrome de Zieve semble secondaire à cette cholostase intra-hépatique, comme le suggérait ZIEVE lui-même.

II/ - PATHOGENIE DE L'HYPERLIPIDÉMIE.

= A la fin du XIXe siècle, LANCEREAUX signale la possibilité d'une lactescence du sérum au cours de la stéatose hépatique.

= En 1918, FEIGL (20), étudiant les taux sanguins des lipides et du cholestérol chez les éthyliques, relève plusieurs cas d'hyperlipémie avec hypercholestérolémie, sérum lactescent et parfois anémie et hyperbilirubinémie.

= Les caractères en ont été précisés par FROELICH (22) et par LOSOWSKY (46), chez des sujets en état d'alcoolisme aigu. Chez 90 alcooliques pris au hasard, EISENBETH et RAAB (17) ont constaté 17 lipémies supérieures à 9 g/litre dont cinq supérieures à 15 g/l. Leur étude ne comporte malheureusement pas de données concernant l'état fonctionnel et anatomique du foie. Dans leur travail sur les stéatoses hépatiques, CACHERA et coll. (10) ont trouvé 14 hyperlipémies sur 66 malades. LAMELIN, ORCEL, BOIVIN et FAUVERT (41) ont mis en évidence trois hyperlipémies sur 25 stéatoses hépatiques dont une répondait à la définition du syndrome de Zieve. Dans la statistique de notre Maître CACHIN, sur 70 stéatoses alcooliques dépistées par ponction-biopsie, chez six se retrouvait une lipémie supérieure à 15 g/l.

= La notion d'une hyperlipidémie dépendante de

l'alcool est donc bien établie. Les caractères de ces hyperlipidémies alcooliques sont ceux décrits à propos du syndrome de Zieve : sérum lactescent, augmentation plus ou moins forte des phospholipides avec hypertriglycéridémie (dont témoigne la lactescence du sérum). Le degré en est variable, depuis des élévations extrêmes de la lipémie jusqu'à des augmentations discrètes et isolées des seuls triglycérides. Enfin, le caractère transitoire de cette perturbation métabolique est constant et remarquable.

L'hyperlipidémie du syndrome de Zieve n'est donc qu'un cas particulier d'un groupe plus large. Si cette hyperlipidémie coïncide en général avec une stéatose, il n'est pas démontré cependant qu'elle en soit la conséquence directe, comme le voudrait ZIEVE. Il n'existe aucun parallélisme entre ces deux facteurs, et des hyperlipidémies très élevées se rencontrent chez des sujets porteurs d'une stéatose discrète. On tend aujourd'hui à rejeter le rôle direct de la stéatose à l'origine de l'augmentation des lipides du sang.

L'hypothèse d'une origine pancréatique de l'hyperlipidémie du syndrome de Zieve a été soulevée par KESSEL. On sait, en effet, que l'atteinte du pancréas est fréquente au cours de l'alcoolisme chronique, et les douleurs abdominales du syndrome de Zieve peuvent évoquer cette atteinte. Il est bien connu, d'autre part, que des hyperlipémies transitoires peuvent s'observer au cours des poussées de pancréatite (2). A la vérité, les liens qui unissent pancréatite et hyperlipémie demeurent discutés; pour ISSELBACHER et coll., DE GENNES et coll. (14), la pancréatite semble plutôt secondaire à une hyperlipémie idiopathique. Nous reverrons plus loin cette interprétation qui pose un problème nosologique.

L'hypothèse pathogénique de KESSEL peut donc se résumer ainsi : l'alcoolisme entraîne deux conséquences : d'une part, une stéatose hépatique responsable de l'ictère ; d'autre part, une pancréatite avec secondairement hyperlipidémie, puis anémie hémolytique.

Quoi qu'il en soit, il conviendrait d'abord d'apporter la preuve d'une atteinte pancréatique au cours du syndrome de Zieve. Dans les observations de ZIEVE et même de KESSEL, les amylasémies étaient normales ; il n'y avait aucun argument formel en faveur d'une atteinte pancréatique. Sur ses 33 malades, MYERSON n'a pu mettre en évidence une perturbation pancréatique.

Chez nos cinq malades, les amylasémies et les examens radiologiques n'ont pas révélé d'anomalie pancréatique. Chez un seul de nos malades, existait une activité phospholipasique augmentée.

Par contre, certaines observations ont trouvé des arguments en faveur d'une atteinte pancréatique.

- Dans celle de GADRAT et coll. (25), le malade était porteur d'une pancréatite chronique calcifiante avec diabète facilement réduit par l'insuline ; l'amylasémie était normale ; mais l'exploration exocrine a montré des signes d'insuffisance pancréatique : activité lipasique après pancréozymine effondrée ; signes nets de maldigestion à l'examen coprologique fonctionnel ; en fait, comme le soulignent les auteurs, rien ne prouve que la pancréatite était en poussée au moment où se développaient l'anémie et l'hyperlipidémie ; il n'est pas évident qu'il y avait relation de cause à effet.

- Dans l'observation de HAYASHI et STEMMERMAN (32), existait une pancréatite subaiguë avec cyto-stéatonecrose, et l'examen histologique post-mortem du pancréas devait montrer une surcharge lipidique des histiocytes. Comme nous l'avons vu, ce cas fort intéressant reste difficile à classer.

On peut également faire état de quelques autres observations : dans celle de HABER (30), le malade était diabétique ; le cas de MAINQUET et coll. (47) s'est accompagné d'un diabète transitoire avec pré-coma acidotique ; dans l'observation de BLASS et DEAN (6), fut notée une amylasémie élevée ; chez le

malade de WAREMBOURG et coll. (72), existait une stéatorrhée à graisses neutres et acides gras ; enfin, le diabète d'une malade d'ALBAHARY et coll. (1) était connu de longue date.

A l'opposé, dans les autres observations, rien ne vient étayer l'hypothèse d'une atteinte pancréatique. D'ailleurs, dans l'observation de GRILLIAT et coll. (28), le malade est mort de cirrhose un an et demi après la régression d'un syndrome de Zieve, et l'autopsie a montré un pancréas tout à fait normal, tant du point de vue macroscopique qu'histologique.

Finalement, les arguments en faveur d'une atteinte du pancréas exocrine sont peu nombreux, et KESSEL lui-même cherche plutôt la cause de l'hyperlipidémie dans une atteinte du pancréas endocrine. Pour étayer cette thèse, KESSEL s'appuie sur les travaux de CAREN et CARBO (11).

En 1956, CAREN et CARBO ont démontré le rôle des cellules α des îlots de Langerhans dans le métabolisme du cholestérol. Administrant du chlorure de cobalt à des lapins, ces auteurs constatent la destruction des cellules α du pancréas suivie d'une hypercholestérolémie secondaire. La normalisation progressive de la cholestérolémie s'observe parallèlement à la régénération des cellules α .

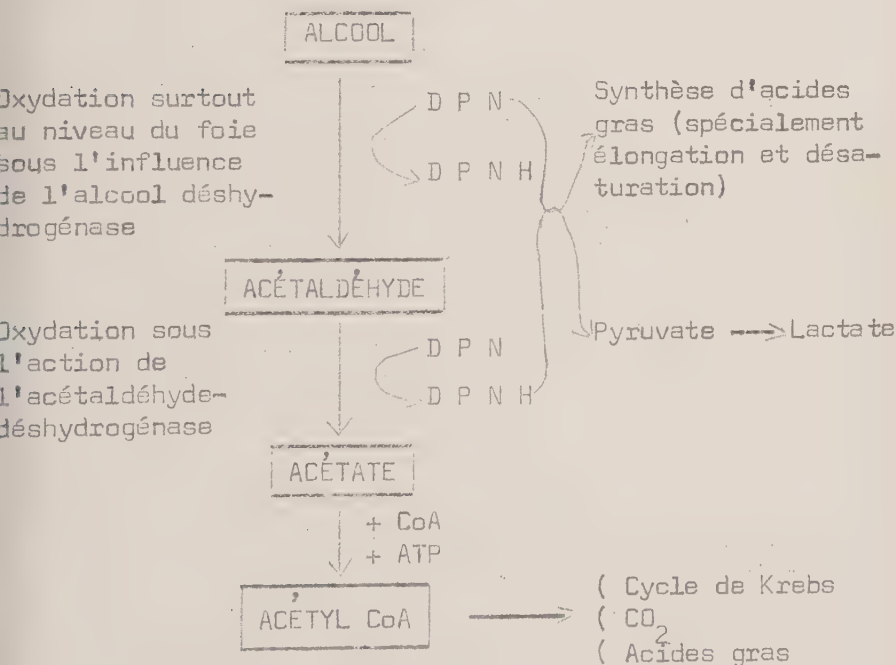
En 1958, GROSS (29), se basant sur les travaux de CAREN et CARBO, considère que l'hyperlipidémie du syndrome de Zieve pourrait être due à la production insuffisante d'une hormone pancréatique régulatrice du métabolisme lipidique : c'est l'hypothétique facteur lipocain de DRAGSTEDT dont la plupart des physiologistes nient l'existence.

En fait, les travaux de ces dernières années s'orientent dans une autre direction : l'hyperlipidémie serait la résultante directe de l'effet de l'alcool sur le métabolisme lipidique (36 - 46 - 34).

Avant d'envisager les différents mécanismes pouvant expliquer le rôle de l'alcool sur le métabolisme lipidique, il nous paraît nécessaire de résumer brièvement les notions actuelles sur le catabolisme de l'Ethanol (34 - 58).

L'alcool est rapidement absorbé par l'estomac, l'intestin grêle et le colon. A peu près 90 à 98 p. 100 du total absorbé est complètement oxydé, tandis que les 2 p. 100 restants sont éliminés principalement par les reins et les poumons. De très petites fractions sont excrétées dans la bile, la sueur, les larmes, la salive et le suc gastrique.

La première étape dans le métabolisme de l'alcool est l'oxydation en acétaldéhyde.



L'oxydation de l'alcool est catalysée par l'alcool déshydrogénase, enzyme contenant du zinc, trouvé principalement dans le foie, mais aussi dans le rein.

Cette première action enzymatique est la réaction limite dans le métabolisme de l'éthanol.

De petites quantités d'acétaldéhyde sont transformées en produits de condensation, tels que l'acide acéto-acétique ou le bêta-hydroxy-butyrate.

En fait, la majeure partie poursuit son oxydation pour parvenir au stade intermédiaire de l'acétyl-coenzyme A.

La portion acétate de la molécule d'acétyl CoA peut être complètement oxydée en CO_2 et H_2O , ou transformée, par l'intermédiaire du cycle de Krebs, en des composés aussi importants que les acides gras.

Dans l'oxydation de l'alcool et de l'acétaldéhyde, le DPN agit en tant que cofacteur et l'hydrogène en tant qu'accepteur.

Les molécules d'hydrogène sont transférées de l'alcool ou de l'acétaldéhyde vers le DPN pour former du DPN réduit ou DPNH. En conséquence, il y a un changement significatif du rapport $\frac{\text{DPN}}{\text{DPNH}}$ dans le cytoplasme de la cellule hépatique. Ce rapport diminue après l'administration ou l'ingestion d'alcool.

Le DPNH peut être réoxydé, grâce à de nombreuses réactions métaboliques telles que la transformation du pyruvate en lactate sous l'influence de la lactico-déshydrogénase. Le DPNH sert également à former des liaisons phosphates riches en énergie, telles que, par exemple, l'ATP de la phosphorylation oxydation.

Bien que le TPN réduit (TPNH) soit le nucléotide essentiel dans la synthèse des acides gras, le

DPNH joue également son rôle dans cette synthèse. Actuellement, on pense que le DPNH intervient dans l'élongation ou la désaturation des acides gras.

Des études, après utilisation d'alcool marqué au carbone 14, ont montré que les produits radio-actifs formés correspondaient à ceux du schéma.

On a montré qu'après l'administration d'éthanol marqué au C₁₄ à des rats, la plus grande partie de l'acétate de l'acétyl CoA est catabolisée par l'introduction dans le cycle citrique de Krebs jusqu'à la production de CO₂ et H₂O₂ ; mais une petite quantité des atomes de carbone de l'alcool peut être retrouvée dans les acides gras, les éthyl-esters d'acides gras, l'acétate, l'acéto-acétate, le β hydroxybutyrate, le pyruvate et même le glycérol, le glycogène et les protides.

Il a également été démontré que l'éthanol C₁₄ et l'acétate C₁₄ sont convertis en lipides par des tranches de foie in vitro en quantité égale.

Au total, le catabolisme de l'alcool s'effectue essentiellement au niveau du foie et peut aboutir, soit directement, soit surtout après transformation en acétyl-CoA, à la formation de lipides.

L'effet de l'alcool sur le métabolisme des lipides peut être envisagé sous deux aspects :

- celui de la stéatose hépatique, que nous excluons de notre étude ;

- celui des modifications des fractions lipidiques plasmatiques, qui concerne la physio-pathologie des hyperlipidémies alcooliques. En effet, nous avons vu que l'hyperlipidémie du syndrome de Zieve a les mêmes caractères que les autres hyperlipidémies alcooliques.

Au préalable, il nous paraît intéressant de rappeler les différentes étapes intervenant dans le transport des acides gras libres (F.F.A. ou N.E.F.A.

ou A.G.N.E.) et des triglycérides.

La majeure partie des graisses ingérées par l'homme sont des triglycérides.

Les graisses, activées par la lipase pancréatique associée aux sels biliaires, sont d'abord scindées dans l'intestin en monoglycérides et en acides gras. Ces substances sont alors absorbées par les cellules de la muqueuse intestinale où elles sont réestérifiées en triglycérides. Ces "nouveaux" triglycérides se retrouvent dans la lymphe sous forme de "chylomicrons" ou "particules primaires". Les chylomicrons sont composés en grande partie de triglycérides ; le reste étant formé de petites quantités de cholestérol, de phospholipides et d'acides gras libres.

Le chylomicron, après son entrée dans la lymphe, atteint la circulation sanguine, puis est repris par d'autres tissus. Le foie capte environ le tiers des triglycérides provenant de la digestion (chylomicrons), le reste étant déposé dans les tissus de réserve adipeux ou utilisé par les organes (cœur - rein).

Le mécanisme du passage du chylomicron dans la cellule hépatique n'est pas encore connu. Il est certain que les triglycérides pénètrent dans le foie sans hydrolyse préalable. Après leur entrée dans le foie, les triglycérides sont hydrolysés en "glycérol et acides gras". Ces acides gras libérés sont alors retrouvés dans tous les lipides synthétisés par le foie : triglycérides, phospholipides, esters du cholestérol.

Les lipides se combinent dans le foie avec des protéines spécifiques synthétisées par cet organe et forment ainsi des lipoprotéines. Par ultra-centrifugation, on distingue : les V.L.D.L. ou β -lipoprotéines légères qui migrent au niveau des pré-bêta-lipoprotéines ou "lipomicrons" ; les L.D.L. ou β -lipoprotéines lourdes qui migrent au niveau des bêta-

lipoprotéines ; enfin, les H.D.L. ou α -lipoprotéines qui migrent au niveau des alpha-lipoprotéines.

Les lipoprotéines sont des particules de faible densité ; elles constituent les "particules secondaires" d'origine endogène, par opposition aux "particules primaires" ou chylomicrons qui sont d'origine exogène. Elles entrent dans la circulation sanguine ; elles sont une source d'énergie et s'arrêtent notamment au niveau du tissu adipeux.

On pense actuellement que la "lipoprotéine-lipase pancréatique" joue un rôle dans le stockage des triglycérides par le tissu adipeux.

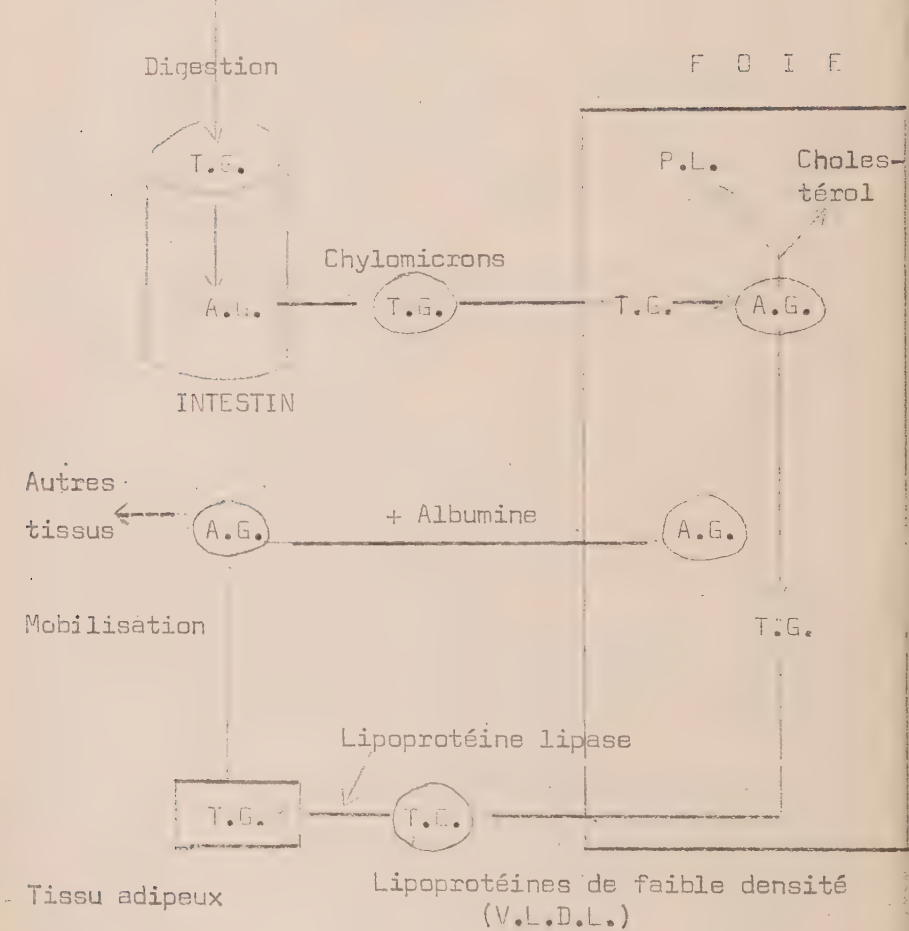
Quand le tissu adipeux est obligé de relâcher ses provisions lipidiques, à des fins énergétiques, la libération des lipides se fait sous forme d'acides gras. Les acides gras libres du plasma sont peu abondants et circulent fixés surtout sur la sérum-albumine. Ils proviennent de l'hydrolyse des triglycérides par la lipoprotéine-lipase ; leur source la plus importante est le tissu adipeux, essentiellement sous-cutané. Leur métabolisme est assez étroitement lié à celui des glucides.

Dans le foie, les acides gras sont soit oxydés, soit estérifiés. En utilisant du palmitate au C^{14} , on a montré que 90 % des acides gras injectés sont estérifiés principalement sous la forme de phospholipides.

Pour conclure ces données sur le transport des acides gras et des triglycérides, nous empruntons à POLONOVSKI et coll. (58), ISSELBACHER et coll. (34), le schéma suivant :

LIPIDES ALIMENTAIRES

(essentiellement Triglycérides)



T.G. = Triglycérides

A.G. = Acides gras

P.L. = Phospholipides

De ce schéma, trois points importants doivent être dégagés :

1°)- Le transport des triglycérides d'un organe à l'autre entraîne une nouvelle hydrolyse en acides gras, suivie d'une resynthèse en triglycérides.

2°)- Les triglycérides du plasma viennent de l'intestin : ce sont les chylomicrons, puis du foie : ce sont les lipoprotéines de faible densité (lipomicrons).

3°)- Les acides gras libres de la circulation viennent en majeure partie du tissu adipeux.

Après ce bref exposé sur le transport des acides gras et des triglycérides, nous voudrions maintenant reprendre les effets de l'alcool sur les lipides plasmatiques.

Tant chez l'homme que chez l'animal, l'administration d'alcool entraîne une augmentation éphémère des lipides sanguins.

LOSOWSKI (46), chez 8 malades éthyliques en état d'intoxication aiguë, observe une lactescence du sérum avec augmentation des graisses neutres (triglycérides + cholestérol) et des phospholipides. Cinq jours après cette administration d'alcool, la lipémie redevient normale. Si l'on remplace l'alcool par son équivalent calorique en glucides et en graisses, on n'observe pas d'augmentation de la lipémie. LOSOWSKI et coll. concluent donc que l'alcool est le facteur responsable de l'hyperlipémie.

Récemment, WAREMBOURG et coll. (72) ont pratiqué une épreuve d'alcoolémie provoquée chez un alcoolique chronique hyperlipémique. Au huitième jour de l'hospitalisation, après 15 heures de jeûne, ces auteurs ont pratiqué une perfusion intra-veineuse en trois heures de 60 grammes d'alcool. Ils ont constaté que, si le taux du cholestérol ne change pas, celui des triglycérides, au contraire, varie

de 2,95 g à 4,05 g/l, puis revient de 4,9 à 2,45 g/l; le taux des acides gras baisse. Ces modifications sont précoces et s'accompagnent de variations dans la composition des acides gras et des triglycérides, la teneur en acide oléique s'élevant nettement moins. Les effets de la perfusion d'alcool tendent à s'épuiser dès la 5^{me} heure. Enfin, WAREMBOURG et coll. constatent que l'administration de glucose à la place d'alcool, en quantité isocalorique, n'a pas modifié la triglycéridémie.

Chez le rat, MALLOW et coll., BRODIE et coll. ont observé l'augmentation des acides gras libres au cours d'expériences d'alcoolisme aigu en utilisant des doses très importantes d'alcool.

Dans les mêmes conditions expérimentales, ELKO et coll. ne parviennent pas à observer de changement significatif des acides gras libres plasmatiques.

Chez l'homme, on a noté des différences importantes entre les intoxications aiguës et chroniques. LIEBER et coll. (44) ont évalué l'effet de l'administration intra-veineuse d'alcool sur les acides gras libres du plasma de sujets indemnes de toute atteinte hépatique. Ils ont constaté à la 1^{ère} heure, après une augmentation passagère du taux des acides gras libres, un taux normal d'acides gras. Ces mêmes auteurs ont étudié chez l'homme le taux plasmatique des AGNE et leur turn-over au moyen du palmitate marqué au C¹⁴ injecté en perfusion continue pendant l'ingestion d'une quantité modérée d'alcool; ils ont constaté une chute rapide du taux des acides gras avec une augmentation de leur activité spécifique. Pour les auteurs, cette dernière constatation apporte la preuve que la chute du taux des AGNE par l'alcool est secondaire à une diminution de la fourniture d'acides gras libres à partir du tissu adipeux. En effet, cette diminution des NEFA n'est pas due à une augmentation de leur captation hépatique, car celle-ci entraînerait une chute parallèle du taux des acides gras et de la radio-activité. A l'inverse, de grosses doses d'alcool entraîneraient une

augmentation de la mobilisation des AGNE par le tissu adipeux.

SCHAPIRO et coll. (64), au cours d'expériences faites chez l'homme, n'observent d'élévation des acides gras libres que pour des taux d'alcoolémie très élevés ; par chromatographie en phase gazeuse, ils démontrent que les acides gras libérés sont de même nature que ceux du tissu adipeux.

Enfin, NESTEL et HIRSCH (51), en injectant de l'acide palmitique marqué au tritium, ont montré que la chute du taux des AGNE est secondaire à une diminution de leur libération à partir du tissu adipeux et non à une augmentation de leur captation hépatique.

Au total, sous l'influence de l'alcool, on observe une augmentation ou une diminution du taux des AGNE.

ISSELBACHER pense que ces variations contradictoires ne dépendent que de la quantité d'alcool administrée.

Actuellement, la majorité des auteurs admettent que l'alcool ne modifie pas la captation des AGNE, mais influence la mobilisation de ces acides à partir du tissu adipeux.

Mais, comme nous l'avons vu ci-dessus, l'alcool agit aussi sur le taux des triglycérides plasmatiques.

HORNING et coll. (33) ont observé une augmentation des triglycérides au cours d'intoxications aiguës chez le rat, à qui ils avaient donné des doses très importantes d'alcool. ISSELBACHER et coll. ont noté la même action.

ELKO et coll. remarquent également une augmentation des triglycérides, mais ils observent cette variation aussi bien avec le glucose que l'alcool.

Chez l'homme, SCHAPTRD et coll. (64) observent une élévation du taux des triglycérides pour des concentrations modérées en alcool, puis une chute pour des concentrations plus fortes.

JONES et coll. (36) ont constaté, sous l'influence de l'alcool chez l'homme, une augmentation progressive des triglycérides et une chute concomitante des AGNE. Ces mêmes auteurs ont montré que les triglycérides s'élèvent surtout chez des malades antérieurement hyperlipémiques. Ils n'obtiennent pas d'hypertriglycérémie, lorsque les sujets absorbent une quantité isocalorique de glucides.

En fait, le mécanisme de cette hypertriglycérémie sous l'influence de l'alcool n'est pas élucidé avec certitude.

Certains pensent qu'elle serait la conséquence d'un transport accru des triglycérides du foie vers le plasma.

JONES et coll. (36) ont mis en évidence, chez des sujets ayant une hyperlipémie alcoolique, une diminution de l'activité "lipoprotéine lipase" de leur sérum.

NESTEL et HIRSH (51), dans les conditions expérimentales vues plus haut, ont constaté qu'une grande partie des AGNE est estérifiée en triglycérides lors de l'ingestion d'alcool. L'ingestion de glucose, au contraire, entraîne une diminution de la formation des triglycérides à partir des AGNE.

Pour ISSELBACHER, l'hypertriglycérémie alcoolique peut être due à une diminution des possibilités de transport des triglycérides dans le sang. Il émet l'hypothèse d'une inhibition de la lipoprotéine-lipase (comme JONES et coll.) ou d'une diminution de l'activité de cet enzyme.

WAREMBOURG et coll. (72) expliquent le maintien de l'hypertriglycérémie résiduelle, après une épreu-

ve d'hyperlipémie provoquée par voie orale, par l'existence d'un défaut d'épuration des lipides plasmatiques, comme semble l'indiquer la diminution de l'activité lipolytique du plasma post-héparine.

Or, l'alcool n'a aucun effet inhibiteur in vitro sur la lipoprotéine-lipase. KESSLER (38) soulève l'hypothèse d'un inhibiteur libéré à partir du pancréas nécrosé. KESSLER et ses coll., en comparant la composition en acides gras des triglycérides initiaux (sous l'influence de l'alcool) et des triglycérides résiduels (après sevrage), mettent en évidence un retour à la normale du pourcentage de l'acide linoléique. Ils concluent que l'hypertriglycéridémie résiduelle est d'origine endogène, hépatique (pauvre en acide linoléique) à partir des acides gras issus du tissu adipeux (riches en acide linoléique). L'alcool augmente donc la synthèse des triglycérides hépatiques à partir des AGNE issus du tissu adipeux.

Cette hypothèse est confirmée par HORNING et coll. (33) qui remarquent une augmentation de la concentration en acide linoléique des triglycérides des foies stéatosiques ; or, l'acide linoléique ne peut provenir que des tissus de réserve.

Ainsi, l'hypertriglycéridémie apparaît d'ordre mixte : exogène, sous l'influence de l'alcool, et endogène, d'origine hépatique, démasquée après sevrage.

De cette étude du catabolisme de l'alcool et de son rôle sur le métabolisme lipidique, se dégagent quelques points importants :

- Le catabolisme de l'éthanol qui siège essentiellement au niveau du foie peut aboutir à la synthèse intra-hépatique "de novo" d'acides gras.

- L'alcool augmente la synthèse intra-hépatique des triglycérides à partir des AGNE issus du

tissu adipeux.

- L'alcool augmente ou diminue le taux des NEFA plasmatiques suivant les doses d'alcoolémie.

- Enfin, l'alcool ralentit l'épuration des lipides plasmatiques qui est sous la dépendance de la lipoprotéine-lipase. Le taux des triglycérides circulants s'élève, puisqu'ils ne sont plus utilisés par les tissus (59 - 69). Pour ZIEVE (79) et KESSLER (38), la diminution de l'activité "lipoprotéine-lipase" serait due à la sécrétion d'un inhibiteur libéré à partir du pancréas nécrosé. En fait, nous avons vu que l'atteinte pancréatique est hypothétique dans le syndrome de Zieve ; de plus, l'alcool n'a aucun effet inhibiteur "in vitro" sur la lipoprotéine-lipase. Certains auteurs émettent alors l'hypothèse d'un déficit congénital en lipoprotéine-lipase, comme le déficit que FREDRICKSON (21) a mis en évidence dans l'hyperlipémie induite par les graisses.

En conclusion, s'il est évident que l'administration d'alcool peut mener à l'hyperlipémie, il faut reconnaître qu'il persiste des points obscurs.

C'est pourquoi certains auteurs, tout en admettant les différents mécanismes d'action de l'alcool, pensent que l'éthanol est en lui-même insuffisant pour engendrer des hyperlipidémies élevées. Ces auteurs émettent alors l'hypothèse qu'il existe chez les alcooliques hyperlipémiques une prédisposition métabolique innée.

Pour ISSELBACHER et coll., dans les hyperlipémies des pancréatites alcooliques, l'alcool serait plus un adjuvant qu'un facteur primordial dans l'apparition de l'hyperlipidémie.

DE GENNES et BOUCHON (14 - 15), chez trois malades alcooliques hyperlipémiques, ont retrouvé un facteur génétique ; une enquête a permis à ces auteurs de retrouver des anomalies lipidiques dans

l'entourage familial.

Or, dans trois de nos observations, nous avons découvert une erreur métabolique spécifique.

= Chez notre premier malade, Monsieur M..., nous avons fait pratiquer, le 9 Octobre 1968 (alors que la récédive de son syndrome de Zieve était terminée), par J. LOEPER et J. ROUFFY, un dosage des lipides sériques et une analyse électrophorétique des lipoprotéines plasmatiques selon la méthode de Hatch et Lees modifiée (utilisation d'une bande horizontale et coloration terminale au noir Soudan). Les résultats sont détaillés sur le tableau ci-contre :

I- Régime normal, sujet à jeun (Régime ambulatoire: 2.300 à 2.500 calories).

- Lipides totaux : 6,90 g/l
- Cholestérol : 2,20 g/l
- Triglycérides : 1,50 g/l (Normal = $0,90 \pm 0,30$)

Electrophorèse avec tampon d'albumine :

- Alpha-lipoprotéines : 12 %
- Pré-bêta-lipoprotéines : 15 % (bande nettement individualisée)
- Bêta-lipoprotéines : 73 %

II- Régime restrictif en hydrates de carbone :

- Lipides totaux : 7
- Cholestérol : 2,25
- Triglycérides : 1,30

Electrophorèse :

- Alpha-lipoprotéines : 7 %
- Pré-bêta-lipoprotéines : 16 %
- Bêta-lipoprotéines : 77 %

III- Régime normal + 100 grammes de saccharose :

- Lipides totaux : 5,60
- Cholestérol : 2,25
- Triglycérides : 1,40

Electrophorèse :

- Alpha-lipoprotéines : 12 %
- Pré-bêta-lipoprotéines : 18 %
- Bêta-lipoprotéines : 70 %

IV- Régime normal + 1 litre de vin, 1 apéritif,
3 demis de bière :

- Lipides totaux : 7,70
- Cholestérol : 2,25
- Triglycérides : 0,90

Electrophorèse :

- Alpha-lipoprotéines : 18 %
- Pré-bêta-lipoprotéines : 20 %
- Bêta-lipoprotéines : 62 %

Ce malade présente donc une hyperlipoprotéïnémie mineure type quatre FREDRICKSON, c'est-à-dire une hyperlipomicronémie. En effet, les taux de triglycérides se situent dans une gamme pathologique par rapport aux taux de témoins dans la même tranche d'âge. Surtout, on constate, à l'électrophorèse, une double bande bêta, pré-bêta lipoprotéine avec individualisation très nette de la bande pré-bêta. Nous avons alors étudié les dépendances alimentaires de cette hyperlipomicronémie.

Malgré un régime hypoglucidique, il persiste chez notre malades les deux stigmates biologiques de la maladie, à savoir, un chiffre limite de triglycérides et surtout une surcharge en pré-bêta-lipoprotéines.

Des deux derniers bilans, on constate que nous n'avons pas réinduit l'hyperlipidémie ni par les hydrates de carbone, ni par l'alcool. Avec notre ami J. ROUFFY, nous pensons que cet échec est imputable à une surcharge insuffisante et surtout à un niveau calorique trop bas.

Le malade ayant perdu tout contact avec sa famille, nous n'avons pas pu pratiquer d'enquête familiale. Il faut cependant signaler une hérédité

artériopathique vraisemblable dans la lignée paternelle : père décédé de mort subite à l'âge de 44 ans.

= La même étude biologique a été faite par J. LOEPER et J. ROUFFY, chez notre deuxième malade, Monsieur DEC... Les résultats sont consignés sur le tableau ci-après :

I - Régime normal, sujet à jeun (Régime standard
AP : 2.200-2.600 calories)

- Lipides totaux : 8,70 g/l
- Cholestérol T. : 2,80 g/l
- Triglycérides : 1,55 g/l (Normal < à 1,20 g/l)

Electrophorèse sur tampon d'albumine :

- Alpha-lipoprotéines : 13 %
- Pré-bêta-lipoprotéines : 25 % (Bande nettement individualisée)
- Bêta-lipoprotéines : 62 %

II- Régime normal + 150 g de saccharose + 50 g de confitures :

- Lipides totaux : 9,70
- Cholestérol T. : 2,25
- Triglycérides : 3,15

Electrophorèse :

- Alpha-lipoprotéines : 26 %
- Pré-bêta-lipoprotéines : 29 % (Bande nettement individualisée)
- Bêta-lipoprotéines : 45 %

III- Régime normal + 20 grammes d'alcool (2 litres de vin à 10°) :

- Lipides totaux : 8,55
- Cholestérol T. : 2,30
- Triglycérides : 2,90

Electrophorèse :

- Alpha-lipoprotéines : 19 %
- Pré-bêta-lipoprotéines : 31 % (Bande nettement individualisée)
- Bêta-lipoprotéines : 50 %

IV- Régime hypoalucidique :

- Lipides totaux : 7,40
- Cholestérol T. : 2,15
- Triglycérides : 1,55

Electrophorèse :

- Alpha-lipoprotéines : 11 %
- Pré-bêta-lipoprotéines : 31 % (Bande nettement individualisée)
- Bêta-lipoprotéines : 58 %

Notre deuxième malade a donc, lui aussi, une hyperlipomicronémie avec une très nette bande pré-bêta à l'électrophorèse représentant 25 % du lipidogramme.

Sous l'influence d'un régime enrichi en hydrates de carbone, on constate une discrète élévation des lipides totaux et surtout une forte augmentation des triglycérides (1,15 $\rightarrow$ 3,15) avec augmentation relative et absolue des pré-bêta-lipoprotéines.

Sous l'action de l'alcool, l'élévation des triglycérides et des pré-bêta-lipoprotéines est également retrouvée.

Enfin, le régime appauvri en hydrates de carbone a entraîné une chute des triglycérides (2,90 $\rightarrow$ 1,55).

Comme pour le premier malade, les différents régimes n'étaient donnés que pendant une semaine, pour ne pas prolonger l'hospitalisation. Dans les deux cas, la poussée du syndrome de Zieve était terminée.

Chez Monsieur DEC..., l'induction et la désinduction alimentaire, bien que non spectaculaires, n'en ont pas moins été démonstratives. Il s'agit indiscutablement d'une hypertriglycéridémie pure, comme en témoigne le taux rigoureusement normal du

cholestérol total en période d'induction.

Pour tenter de mettre en évidence une hypermicronémie dans la famille de Monsieur DEC..., nous avons alors pratiqué une enquête familiale dont voici les résultats :

I/ - PERE : 62 ans.

Cholestérol :	2,50
Lipides totaux :	7,10
Triglycérides :	1,10
Alpha-lipoprotéines :	28 %
Pré-bêta-lipoprotéines :	0 %
Bêta-lipoprotéines :	72 %

II/ - MERE : 60 ans.

Cholestérol :	2,90
Lipides totaux :	7,90
Triglycérides :	1,20
Alpha-lipoprotéines :	30 %
Pré-bêta-lipoprotéines :	20 %
Bêta-lipoprotéines :	50 %

III/ - FRERE : 31 ans.

Cholestérol :	2,25
Lipides totaux :	7,00
Triglycérides :	1,10
Alpha-lipoprotéines :	40 %
Pré-bêta-lipoprotéines :	0 %
Bêta-lipoprotéines :	60 %

IV/ - SOEUR : 18 ans.

Cholestérol :	2,05
Lipides totaux :	6,60
Triglycérides :	1,35

Alpha-lipoprotéines	: 21 %
Pré-bêta-lipoprotéines	: 14 %
Bêta-lipoprotéines	: 65 %

Le caractère héréditaire de cette hyperlipomicronémie semble donc prouvé par cette enquête familiale, puisque nous retrouvons, chez la mère et la soeur du malade, respectivement 20 % et 14 % de pré-bêta-lipoprotéines à jeun, coexistant avec des taux de triglycérides à la limite supérieure de la normale pour la mère du propositus, nettement pathologiques, chez la soeur du propositus, pour son âge.

= Enfin, chez notre quatrième malade, Madame B..., le tableau biologique était celui d'une hypercholestérolémie essentielle : sérum clair, absence d'hypertriglycérémie. L'hyperlipidémie portait essentiellement sur le cholestérol.

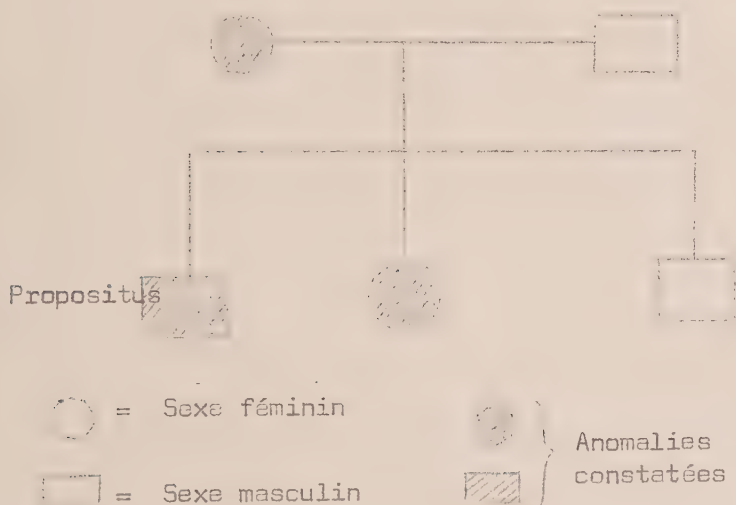
Comme les autres symptômes étaient présents : anémie hémolytique, ictère, stéatose hépatique, nous pensons que cette observation peut éventuellement être intégrée dans le cadre du syndrome de Zieve. En fait, la formule lipidique observée qui est celle d'une hypercholestérolémie pure avec rapport phospholipide / cholestérol élevé est également celle observée au cours des hyperlipidémies secondaires de cholestase indépendamment du syndrome de Zieve.

En conclusion, nous avons vu les preuves expérimentales du rôle apparemment déterminant de l'alcool sur le métabolisme des lipides.

Mais, si l'on considère une population de sujets éthyliques, on constate qu'une hyperlipidémie n'est retrouvée que dans une fraction de cette population. C'est parmi ces derniers sujets que se trouvent les malades atteints d'un syndrome de Zieve.

Parmi nos cinq cas, l'électrophorèse des lipoprotéines, selon la méthode de HATCH et LEES modifiée, n'a malheureusement pu être faite que chez deux malades, chez lesquels nous avons mis en évidence une hyper-pré-bêta-lipoprotéïnémie, représentant environ 20 % des lipoprotéines.

Une étude familiale n'a pu être pratiquée que chez un seul sujet, et a permis de noter que l'anomalie présentée par le propositus était retrouvée chez sa mère et sa soeur.



Il est vraisemblable que l'alcool ne joue qu'un rôle de révélateur chez des sujets porteurs d'une anomalie latente ou patente du métabolisme des graisses, au même titre que les hydrates de carbone chez d'autres malades.

Cette anomalie dans nos observations paraît être essentiellement une hypertriglycémie endogène (type IV de FREDRICKSON) ; en effet, dans trois de nos observations, le diagramme lipidique est celui d'une hypertriglycémie pure ; d'autre part,

il faut insister sur la double induction par l'alcool et les hydrates de carbone, chez notre deuxième malade.

Un rapprochement doit être fait avec les travaux de FREDRICKSON, qui ont montré que la majorité des hyperlipidémies dépendantes de l'alcool ou des sucres ou des deux, se distribuent dans la forme IV.

L'alcool paraît donc insuffisant, à lui seul, à engendrer des hyperlipidémies, ce qui est en accord avec les hypothèses précédemment émises par ISSELBACHER et coll., DE GENNES et BOUCHON.

L'hyperlipidémie du syndrome de Zieve nous a permis de découvrir une anomalie plasmatique portant sur une fraction des lipoprotéines et vraisemblablement en rapport avec un facteur génétique. Ceci demande à être plus amplement confirmé par une enquête génétique portant sur un plus grand nombre de familles dont un membre présenterait un syndrome de Zieve.

III/ - PATHOGENIE DE L'ANEMIE HEMOLYTIQUE.

L'anémie est fréquente chez l'alcoolique chronique et ses mécanismes sont multiples : hémodilution, avitaminose (acide folique, vitamine B₁₂), hémorragies, déficit en fer, anomalies morphologiques des érythrocytes, hypoplasie médullaire, enfin anémie hémolytique.

L'anémie du syndrome de Zieve est de type hémolytique ; or, l'hémolyse est un processus connu depuis longtemps, non seulement dans le foie éthylique, mais aussi au cours de la pathologie hépatique en général. Mais, il s'agit en règle d'une hémolyse chronique (7 - 9 - 77).

En 1952, MYERSON et GILBERT (49) décrivent 9

cas d'anémies observées en l'absence d'hémorragies et de splénomégalie ; il s'agit d'anémies avec hyperplasie de la lignée érythrocytaire de type normoblastique, réticulocytose périphérique, test de Coombs négatif et durée de vie des hématies à la limite inférieure de la normale. Six de ces malades comportaient une hypercholestérolémie avec, dans un cas, une hyperlipémie transitoire.

L'hypothèse de ZIEVE, selon laquelle l'hyperlipémie est la cause de l'hémolyse, mérite donc d'être sérieusement envisagée. A l'appui de cette thèse, il existe de nombreux arguments expérimentaux.

Il a été démontré, en effet, qu'un régime riche en graisses peut provoquer une hémolyse chez le lapin (57) et chez le rat (59). COHN et coll. (12), chez le chien, ont observé que l'administration prolongée d'émulsions graisseuses intra-veineuses provoque non seulement une anémie hémolytique, mais aussi une hyperlipémie et une altération des fonctions hépatiques. Pour ces auteurs, hormis le saignement dont ils ont pu retrouver la cause à la vérification post-mortem, l'hémolyse n'est peut-être pas le seul mécanisme de l'anémie ; ils envisagent le rôle d'une dépression érythropoïétique.

WATKIN (73), chez l'homme, a montré que des perfusions répétées d'émulsions lipidiques sont capables d'entraîner l'apparition d'une anémie de type hémolytique. L'hémolyse est d'autant plus marquée que la quantité de lipides perfusée est plus grande. Cette hémolyse cède avec l'épisode d'hyperlipémie provoquée.

Enfin, CREDITOR (13), plaçant des hématies en présence d'une émulsion lipidique, observe in vitro une fragilisation des érythrocytes.

Bien que certains auteurs (39 - 43) n'aient pas pu confirmer ces faits expérimentaux, il semble bien établi qu'une hyperlipémie peut entraîner une anémie hémolytique.

Mais, quelle est la fraction lipidique susceptible d'entraîner l'hémolyse ?

Nous avons vu que ZIEVE invoque la lysolécithine : "Les globules rouges, écrit-il, sont altérés par un lipide anormal qui les fragilise ; ce lipide suspect est la lysolécithine. La lysolécithine provient de l'hydrolyse d'un lipide sérique, la lécithine. Cette opération est effectuée grâce à l'intervention de la lipase pancréatique, la Phospholipase A, qui, elle, serait libérée par une pancréatite concomitante."

Lécithine + Phospholipase A ---->Lysolécithine.

La lysolécithine est un puissant agent hémoly-sant entrant dans la composition du venin de serpent.

Pour certains auteurs, notamment DOUSTE-BLAZY (16), les lysolécithines "cliveraient les molécules de phospholipides et de cholestérol du stroma : des disques micellaires apparaîtraient constitués de deux lamelles emprisonnant des molécules d'eau". Des protéines interviendraient également dans le mécanisme de l'hémolyse.

Le caractère transitoire de l'hyperlipémie du syndrome de Zieve expliquerait la guérison rapide de l'anémie hémolytique. Mais, dans les différentes observations, l'évolution de l'anémie et de l'hyperlipidémie plasmatique n'est pas parallèle ; l'anémie est souvent le dernier stigmata à disparaître. WESTERMAN et coll. (74) ont récemment montré que les modifications des lipides, dans le syndrome de Zieve, ne se produisent pas seulement dans le plasma, mais aussi dans les globules rouges : tous les lipides globulaires mesurés pendant la phase aiguë du syndrome sont augmentés, surtout le cholestérol et la lécithine globulaires. Ces auteurs ont remarqué que des augmentations significatives des lipides globulaires peuvent s'observer pendant la phase de rémission du syndrome de Zieve. De plus, ils constatent que l'hyperlipémie est toujours associée à une augmen-

tation des lipides des globules rouges et à une durée de vie raccourcie du globule rouge. Mais, WESTERMAN et coll. observent que la durée de vie raccourcie des globules rouges est régulièrement accompagnée par une augmentation des lipides globulaires, mais non des lipides plasmatiques. Et, pour ces auteurs, l'augmentation des lipides globulaires paraît être une association plus importante pour l'hémolyse que l'élévation des lipides plasmatiques. Cette excellente étude (74) peut donc fournir une explication à la dissociation chronologique de l'anémie et de l'hyperlipémie du syndrome de Zieve, et enlève du poids à l'argumentation basée sur cette évolution non parallèle.

Dans les 6 cas de KESSEL (37), les deux malades qui avaient l'anémie la plus importante avaient aussi le taux le plus élevé de phospholipides, et l'auteur attribue l'anémie et l'hyperlipémie à une atteinte du pancréas.

Il était donc tentant d'invoquer le rôle de la lysolécithine dans l'anémie hémolytique du syndrome de Zieve. De fait, une hyperlysolécithinémie a été observée au cours de certains cas de syndrome de Zieve.

Les premiers, BLASS et DEAN (6) mettent en évidence l'élévation de la lysolécithine (15,3 mg) chez un malade chez lequel on retrouvait les caractéristiques du syndrome de Zieve. Dans cette observation, la lipase sérique était augmentée (3,5 unités - Normale = 1 unité).

L'élévation des lysolécithines est particulièrement nette dans la très bonne étude de GADRAT et coll. (25) : les lysolécithines représentaient 12,4% des phospholipides du sérum, 15,6 % des phospholipides des globules rouges. Cette hyperlysolécithinémie était associée à une chute du rapport

Lécithine dans le sérum et dans les hématies.

Le même phénomène a d'ailleurs été noté par ces

auteurs, dans un cas de stéatose avec anémie hémolytique sans hyperlipémie.

Nous avons nous-même dosé les lysolécithines et la lipase pancréatique, chez nos malades n° 1, n° 2 et n° 5.

Chez Monsieur MAC..., nous avons fait pratiquer par le Laboratoire du Professeur POLONOVSKI, le même jour, les examens suivants :

- Activité phospholipasique du sérum :

	Malade	Moyenne normale
. Sérum sans trypsine ...	126	48
. Sérum plus trypsine ...	380	375

-- Chromatographie des phospholipides :

. Céphalines	: 9,5 %	
. Lécithines	: 64,5 %	
. Sphingomyélines.	: 16,5 %	
. Lysolécithines .	: 9,5 %	(Normale jusqu'à 10)

- Lipides totaux : 16 g/l
 Cholestérol ... : 4,7 g/l
 Phospholipides : 6,8 g/l
 Triglycérides.. : 4,3 g/l

- Enfin, numération globulaire :
 . 3.200.000 G.R. avec 64 % d'Hb.

Chez ce malade, on constate le même jour : une anémie, une hyperlipidémie, une activité phospholipasique augmentée, mais des lysolécithines normales.

Notre deuxième malade, Monsieur DEC... : Le Laboratoire du Professeur POLONOVSKI nous a donné les résultats suivants, alors que le malade avait 3.400.000 G.R., avec une Hb à 70 % :

- Lipides totaux : 8,6 g/l
 Cholestérol T. : 3,25 g/l
 Phospholipides : 2,9 g/l
 Triglycérides : 2,15 g/l

- Activité phospholipasique normale.
- Chromatographie des phospholipides :
 - . Céphalines : 6 %
 - . Lécithines : 63 %
 - . Sphingomyélines. : 20 %
 - . Lysolécithines.. : 11 %

Donc, chez Monsieur DEC..., la phospholipase restait normale, mais les lysolécithines étaient un peu élevées.

Enfin, chez notre cinquième malade, Monsieur C..., la chromatographie des phospholipides, des hématies et du sérum a mis en évidence une augmentation des lysolécithines (11,6 %).

Les résultats de nos trois malades ne sont pas démonstratifs et ne nous permettent pas d'avoir une idée personnelle.

En fait, il n'est pas possible actuellement d'établir une relation certaine de cause à effet entre cette perturbation du métabolisme lipidique et l'anémie hémolytique.

Le rôle des phospholipases A est encore très controversé dans les états d'hémolyse. La phospholipase A exercerait son effet soit indirectement par production de lysolécithines, soit directement en hydrolysant les phospholipides du stroma globulaire. Certains auteurs pensent que la phospholipase A ne suffit pas à provoquer l'hémolyse, mais qu'elle y contribue.

BLASS et DEAN (6) suggèrent que l'hyperlipémie et l'anémie hémolytique sont indépendantes, même quand elles se présentent simultanément chez de tels malades. Pour ces auteurs, l'hémolyse n'est pas due à un lipide lytique circulant en dépit de l'hyperlysolécithinémie.

BLASS et DEAN citent l'exemple d'une autopsie faite chez un malade du Columbia Presbyterian Medical Center qui présentait une hyperlipémie, une stéatose hépatique importante et une pancréatite hémorragique ; or, ce malade n'avait jamais souffert d'hémolyse évidente.

De plus, la lysolécithine est un constituant normal du plasma (6 à 10 % des phospholipides) et de nombreux tissus. Or, son action hémolysante est inhibée par de faibles concentrations de cholestérol ou de lécithine (Ces deux fractions lipidiques sont augmentées au cours du syndrome de Zieve), ou par des taux sanguins normaux d'albumine (cas le plus fréquent dans le Zieve).

HABERMAN et KRUSHE (31) ont montré qu'on n'observait pas, chez le lapin, d'hémolyse après une injection intra-veineuse de lysolécithine ou après l'injection d'une quantité suffisante de phospholipase A de façon à doubler la concentration plasmatique de lysolécithine et à réduire la lécithine plasmatique à un taux non inhibiteur.

D'ailleurs, chez l'homme, l'augmentation de l'activité de la lécithinase A n'est pas toujours associée à un taux élevé de lysolécithine (C'était le cas chez nos deux premiers malades).

Le malade de BLASS et DEAN (6) avait une pancréatite aiguë avec hyperlysolécithinémie ; or, cette augmentation de la lysolécithine n'était pas associée à une activité hémolytique in vitro. Le sérum du malade de BLASS et DEAN était dépourvu de tout pouvoir hémolytique in vitro.

ZIEVE, dans un travail récent (77), n'attribue plus un rôle déterminant à la lysolécithine dans l'hémolyse des syndromes hépatiques et pense que, dans les hyperlipémies aiguës, il existe une fragilité des globules rouges résultant de la balance entre :

- substances hémolytiques : lysolécithine,
lysocéphalines,
certains acides gras libres,
certains stéroïdes,
- et des substances anti-hémolytiques :
cholestérol,
lécithine,
albumine,
globulines.

WESTERMAN et coll. (74), dans leur étude, trouvent que l'anomalie prédominante est une augmentation à la résistance à la lyse osmotique (cholestérol et lécithine globulaires étaient alors augmentés). Ils émettent l'hypothèse que les altérations du comportement osmotique des hématies peuvent être en relation avec des changements de la constitution lipidique de la membrane érythrocytaire.

En 1962, VOGEL et ZIEVE (71) montrent qu'une hyperlysolécithinémie peut apparaître au cours des pancréatites aiguës sans que l'anémie en soit obligatoirement la conséquence. ZIEVE continue cependant à relier hyperlipémie et hémolyse.

Enfin, GADRAT et coll. (25), malgré la coexistence de l'hyperhémolyse et de l'élévation du taux des lysolécithines, n'établissent pas de façon certaine une relation de cause à effet entre les deux phénomènes. "S'agit-il d'un témoignage de l'hyperhémolyse ou de sa cause première ?". Enfin, pour ces auteurs, le rôle du pancréas n'est pas démontré de façon décisive dans leur observation, car il s'agissait d'une pancréatite chronique calcifiante, et rien ne permet d'affirmer qu'une poussée aiguë de pancréatite évoluait au moment où se développaient l'anémie et l'hyperlipémie.

En conclusion, les rapports entre l'hémolyse et l'hyperlipémie ne sont pas élucidés de façon certaine.

Pour provoquer une hémolyse, il faut injecter

des quantités importantes de lysolécithine ; de plus, les lysolécithines injectées dans la circulation sanguine sont très rapidement captées par les tissus. Et, pour POLONOVSKI (Communication personnelle), la petite élévation du taux des lysolécithines, décelée au cours de syndromes de Zieve, paraît incapable d'expliquer à elle seule l'hémolyse, du moins si elle se produit in vivo comme in vitro. Cette restriction est motivée par le fait qu'on ne peut exclure une action hémolysante possible de la rate sur des globules rouges fragilisés par les lysolécithines. Au cours de deux cas récents de Zieve, POLONOVSKI et coll. ont trouvé une activité phospholipasique augmentée. Mais cette phospholipase est-elle responsable de l'hémolyse des lécithines plasmatiques ou de celle des lécithines des parois globulaires ?

Il est connu que le venin de serpent n'est actif, pour lyser les hématies, que lorsqu'il contient, à côté de la phospholipase, une protéase associée pour rendre attaquables les lécithines des édifices lipoprotéiniques. POLONOVSKI et coll. ont d'ailleurs constaté que la trypsine était susceptible d'activer une phospholipase inactive, et les auteurs se demandent si, au sein même de la membrane globulaire, il n'y aurait pas une activation possible d'une phospholipase qui agirait localement pour percer le stroma de l'hématie, comme FISHER a prétendu que cela se passait au cours de l'hémolyse par le complément.

Pour POLONOVSKI et coll., les problèmes ne seront élucidés que par des analyses de phospholipases, de protéases et de phospholipides dans le plasma et les globules de malades pris au début du syndrome de Zieve.

Récemment, BALCERZAC et coll. (3) ont proposé une théorie séduisante pour expliquer le mécanisme de l'anémie du syndrome de Zieve qu'ils ont observé chez six malades. Dans ces deux excellentes études (3 et 74), les auteurs exposent d'abord leurs méthodes. Les explorations lipidiques et hématologiques

ont été effectuées pendant la phase aiguë du syndrome et pendant la rémission. Ils ont constaté que les modifications des lipides ne se produisaient pas seulement dans le plasma, mais aussi dans les globules rouges. Pendant la phase aiguë, tous les lipides globulaires étaient augmentés, surtout le cholestérol et la lécithine. Chez un de leurs malades qui présentait des signes d'hémolyse et qui continuait à boire (alors que le syndrome de Zieve n'était pas apparent), les auteurs ont observé une augmentation significative des lipides globulaires. Ils ont également montré que la durée de vie raccourcie des globules rouges était régulièrement accompagnée d'une augmentation des lipides globulaires, mais non des lipides plasmatiques. Nous avons vu que, pour ces auteurs, l'augmentation des lipides globulaires est une association plus importante pour l'hémolyse que l'augmentation des lipides plasmatiques. Dans leur étude, l'anomalie prédominante de la fragilité osmotique des hématies est une augmentation de la résistance à la lyse globulaire. Cette anomalie était régulièrement associée à une augmentation des concentrations de la lécithine et du cholestérol des globules rouges. Lorsque la fragilité osmotique globulaire était normale (pendant la rémission), les lipides globulaires étaient normaux ou modérément augmentés. Pour BALCERZAK, WES-TERMAN et coll., ces constatations sont compatibles avec l'hypothèse selon laquelle des altérations du comportement osmotique des érythrocytes peuvent être en relation avec des changements de la constitution lipidique de la membrane érythrocytaire. Mais, quel est le mécanisme de l'anémie invoqué par BALCERZAK et coll. ?

Ces auteurs ont étudié la durée de vie des hématies chez leurs six malades pendant les poussées aiguës et pendant les rémissions. A l'admission, leurs six malades étaient anémiques avec réticulocytose. Le fait que les précurseurs des globules rouges chez deux malades étaient "vacuolés" indique l'effet toxique de l'alcool sur la moelle.

Mais, des valeurs significatives très diminuées

de la durée de vie des hématies marquées à la DFP indiquent comme principal facteur, dans la pathogénie de l'anémie, une hémolyse excessive.

La survivance diminuée des globules rouges du donneur marqués au Cr^{51} était en faveur de la participation d'un facteur extra-corpusculaire dans la destruction érythrocytaire.

Pendant la période de rémission, la durée de vie des hématies était normale. Une reprise de l'intoxication chez trois malades s'accompagne d'une persistance de l'hémolyse, alors que l'hyperlipidémie avait disparu.

Pour les auteurs, l'anémie de leurs malades nécessite la mise en jeu de deux mécanismes :

- diminution de l'érythropoïèse,
- hémolyse.

En effet, la faible hyperplasie érythrocytaire en présence d'une hémolyse importante suggère à BALCERZAK et coll. une relative diminution de l'érythropoïèse. D'ailleurs, chez deux de leurs malades, les érythroblastes vacuolés indiquaient un alcoolisme récent, condition connue comme supprimant l'érythropoïèse.

Mais, les auteurs pensent que l'hémolyse constitue le facteur prédominant dans le mécanisme de l'anémie.

Pour savoir si cette augmentation de l'hémolyse faisait intervenir un facteur intra- ou extra-corpusculaire, les auteurs ont pratiqué la technique de perfusion croisée. Evidemment, la recherche d'un facteur intrinsèque du globule rouge nécessitant une transfusion des globules rouges du malade à un récepteur normal, les auteurs n'ont pas pratiqué cette partie de la circulation croisée pour éviter tout risque d'hépatite,

BALCERZAK et coll. ont mis en évidence un rac-

courcissement de la survie des globules rouges compatibles et normaux transfusés à leurs malades. Les auteurs concluent donc à l'existence d'un facteur extra-corpusculaire, sans éliminer pour autant la possibilité d'un facteur intrinsèque simultané qui n'a pu être prouvé pour les raisons exposées ci-dessus.

Pour essayer de déterminer la nature de ce facteur extra-corpusculaire, les auteurs ont examiné l'effet de l'incubation du plasma de la phase "aiguë" sur la durée de vie des hématies et la concentration en lipides des hématies pendant la phase de rémission.

La survie des globules rouges et le taux des lipides érythrocytaires ne furent pas modifiés, ce qui suggère aux auteurs que le facteur extra-corpusculaire n'est pas un facteur de la circulation, bien qu'une incubation in vitro ne reproduise pas exactement les conditions "in vivo".

Ce facteur extra-corpusculaire existe pendant la phase "aiguë", mais persiste temporairement pendant la phase de rémission du syndrome de Zieve, comme le laissent supposer les anomalies hématologiques (essentiellement survie érythrocytaire) qui peuvent persister un certain temps après la phase aiguë.

A la fin de leur étude, BALCERZAK et coll. concluent qu'il est tout à fait incertain que ce facteur extra-corpusculaire soit unique chez des malades atteints de syndrome de Zieve.

Ces auteurs souhaitent que des études ultérieures précisent les caractères de ce ou ces facteurs.

Le mécanisme de l'anémie du syndrome de Zieve n'est donc pas encore entièrement élucidé.

CONCLUSIONS

L'association chez un alcoolique d'un hyperlipidémie, d'une anémie hémolytique et d'une stéatose hépatique répond à la description de vingt malades présentés par Leslie ZIEVE, en 1958.

Pour ZIEVE, ce syndrome ne peut être considéré comme une association fortuite, car il comporte un mécanisme physio-pathologique propre.

Cet ensemble symptomatique est remarquablement transitoire ; il s'installe progressivement après une phase d'intoxication sévère et s'efface assez rapidement dès que le sevrage est obtenu.

Le caractère éphémère "explosif" des perturbations biologiques et métaboliques est tel qu'une exploration hématologique, lipidique et hépatique complète doit être demandée, dès le premier examen d'un malade suspect du syndrome de Zieve. La précocité du diagnostic permettra une meilleure étude de la physio-pathologie de l'hyperlipidémie et de l'anémie hémolytique.

Il nous paraît indispensable de rester rigoureux dans l'appréciation des critères permettant de porter le diagnostic de syndrome de Zieve.

Certes, dans le mémoire initial de ZIEVE, certaines de ses observations comportent des lacunes et ne sont pas convaincantes : soit que l'anémie manque, soit que la stéatose fut minime, ou l'ictère discret. En fait, nous pensons qu'il faut exiger le groupement

des quatre symptômes pour évoquer le diagnostic.

Les syndromes de Zieve "incomplets" témoignent vraisemblablement d'une exploration insuffisante ou trop tardive. Certaines observations sont bien difficiles à classer.

Cette rigueur nous semble justifiée, car chaque élément de ce syndrome se rencontre fréquemment chez l'éthylique, de façon isolée ou diversement associée.

Or, ce simple fait permet de jeter un doute à la fois sur la signification nosologique du syndrome et sur l'interdépendance physio-pathologique de certains symptômes.

Si, à cette incertitude pathogénique, s'ajoute la possibilité d'une séméiologie incomplète, l'existence de ce syndrome devient hypothétique.

En effet, la pathogénie du syndrome de Zieve est loin d'être élucidée.

La physio-pathologie de l'anémie hémolytique reste obscure. Dans trois de nos observations, l'étude des lysolécithines et de la phospholipase pancréatique ne nous permet pas de conclure sur leur rôle éventuel dans l'hémolyse. Récemment, BALCERZAK et coll. (3) ont soulevé l'hypothèse d'un facteur extra-corpusculaire dans l'hémolyse. Les auteurs demandent que des études ultérieures précisent les caractères de ce ou ces facteurs.

L'étude de l'hyperlipidémie nous a permis de mettre en évidence un trouble congénital du métabolisme lipidique dans trois cas. Dans deux observations, il s'agissait d'une hyper-pré-bêta-lipoprotéïnémie, d'une hypertriglycéridémie endogène pure, correspondant au type IV des hyperlipoprotéïnémies, dans la classification de FREDRICKSON ; nous avons retrouvé cette hyperlipomicronémie chez deux membres de la famille de notre deuxième malade. C'est la

seule enquête génétique que nous avons pu pratiquer. Dans une de nos observations, le tableau biologique était celui d'une hypercholestérolémie essentielle : sérum clair, absence d'élévation des triglycérides et surtout persistance de l'hypercholestérolémie à distance du syndrome de Zieve. Ce diagramme lipidique est également rencontré au cours des cholestases indépendamment du syndrome de Zieve.

ISSELBACHER et coll. (34), DE GENNES et BOUCHON (15) ont déjà soulevé le problème d'un défaut héréditaire du métabolisme lipidique à l'origine des hyperlipidémies passagères des alcooliques. Avec ces auteurs, nous pensons que l'alcool, isolément, ne saurait être responsable de telles hyperlipidémies, et qu'un facteur génétique intervient.

L'étude du syndrome de Zieve permet ainsi d'aborder, sous un jour nouveau, des problèmes de pathologie générale.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,
J. ROCHE

Le Doyen de la Faculté
de Médecine,

G. BROUET

Le Président
de la thèse,

M. CONTE

B I B L I O G R A P H I E

- 1- ALBAHARY C., AUFFRET M. et LE GLAND J.L.- Syndrome de Zieve, hyperlipémie alcoolique et anémie hémolytique.- Presse Médicale, 17-2-1968, 76, n° 8, 371-375.
- 2- ALBRINK M.J. et KLATSKIN A.- Lactescence of serum following of acute alcoholism and its probable relationship to acute pancreatitis.- Amer. J. Med., 1957, 23, 26, 33.
- 3- BALCERZAK S.P., WESTERMAN M.P. et HEINLE E.W.- Mechanism of anemia in Zieve's syndrome.- The American Journal of the Medical Sciences, 255, 5, 1968.
- 4- BAUMBERGER N.- Lésions hépatiques alcooliques et en particulier le syndrome de Zieve.- Praxis, 24-8-1967, 56, n° 34, 1146-1153.
- 5- BAUMBERGER N.- Lésions hépatiques par alcoolisme, en particulier le syndrome de Zieve.- Praxis, 31-8-1967, 56, n° 35, 1187-1195.
- 6- BLASS J.P. et DEAN A.M.- The relation of hyperlipemia to hemolytic anemia in an alcoholic patient.- Amer. J. Med., 1966, 40, 283.
- 7- BOIVIN P.- L'hématologie des cirrhoses.- Revue Prat. 1964, 14, 2601-2607.

- 8- BOIVIN P., HAGNENAU F., GALAND C. et FAUVERT R.-
Etude sur l'anémie des cirrhoses. Recherche
d'un facteur corpusculaire glutathion réduit
et enzyme globulaire.- Nouv. Rev. Franç. Hé-
matol. 1964, 4, 712-715.

- 9- BOIVIN P., NICOLLO F. et FAUVERT R.- Etudes sur
l'anémie des cirrhoses. Mesures de la durée
de la vie des hématies au moyen du di-isopropyl-
fluorophosphate P 32.- Nouv. Rev. Franç.
Hématol. 1964, 4, 709-712.

- 10- CACHERA R., LAMOTTE M. et LAMOTTE-BARILLON S.-
Etude clinique, biologique et histologique des
stéatoses du foie chez les alcooliques.- Sem.
Hôp. Paris, 1950, 26, 3497.

- 11- CAREN R., CARBO L.- Pancreatic alpha-cel function
in relation to cholesterol metabolism.- J.
Clin. Endocrinol. 1956, 16, 507.

- 12- COHN I., ATIK M., HARTWIG Q.L., COTLAR A.M.,
MORELAND J. et WERNER J.C.- Experience with
prolonged administration of intraveinuous fat
emulsion : behavior course and laboratory
findings in dogs.- J. Lab. and Clin. Med.
1960, 55, 917.

- 13- CREDITOR M.C.- Some observations of effects of
intraveinuous fat emulsions on erythrocyte
fragility.- Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 1963,
82, 833.

- 14- DE GENNES J.L. BOUCHON J.P., LAUDAT P., TRUFFERT
J.- Etude de dix cas associant une hyperlipé-
mie et des attaques de pancréatite. Contribu-
tion à l'étude des rapports séquentiels reliant
ces deux manifestations.- Arch. Mal. App. Dig.
1965, 54, 9, 889.

- 15- DE GENNES J.L. et BOUCHON J.P.- Les hyperlipémies ou hyperglycéridémies idiopathiques.- Revue du Prat. 1965, 15, 4095.
- 16- DOUSTE-~~BLAZY~~ C. et BIERME R.- Mécanisme des hémolyses d'origine toxique et médicamenteuse.- Revue du Prat. 1967, 17, 2449.
- 17- EISENBETH R. et RAAB J.- L'hyperlipémie des alcooliques.- Arch. Mal. App. Dig. 1960, 49, 572.
- 18- ETIENNE J.P.- Les ictères des cirrhoses éthyliques.- Revue Prat. 1964, 14, 2, 555.
- 19- FAUVERT R., LOVERDO A., NICOLLO F. et BOIVIN P.- L'hémolyse dans les cirrhoses. Etude de 40 cas par la méthode des hématies marquées au chrome 51.- Sem. Hôp. Paris, 1958, 34, 1801.
- 20- FEIGL J.- Neue Untersuchungen zur chemie des blutes bei Alkoholintoxication und bei chronischen Alkoholismus mit besonderer Berueckichtigung der Fette und lipoïde.- Biochem. Ztschr. 1918, 282, 92.
- 21- FREDRICKSON D.S., LEVY R. et LEES R.S.- Transport of lipids in lipoproteins. Mechanisms and disorders.- New Engl. J. Med. 1967, 267, 34, 94, 148, 215, 273.
- 22- FROELICH A.L.- Hyperlipémie de l'intoxication alcoolique aiguë.- Acta Gastro-Entérol. Belg. 1958, 21, 33.
- 23- FROELICH A.L.- L'exploration des hyperglycéridémies par l'épreuve de l'hyperlipémie alimentaire.- Acta Gastro-Entérol. Belg. 1964, 27, 374.

- 24- FUKUDA R.- A case of alcoholic fatty liver with Zieve's Syndrome.- J. Jap. Soc. Intern. Med. 1964, 52, 1495.
- 25- GADRAT J., DOUSTE-BLAZY L., RIBEL A., PASCAL J.P., FREXINOS J.- Syndrome de Zieve associé à une pancréatite calcifiante.- Presse Méd. 1967, 75, 16, 789.
- 26- GJONE E. et MENDELOFF A.- Serum lysolecithin in pancreatic and liver diseases.- Nord Med. 1963, 69, 233.
- 27- GREENBERGER N.J., HATCH F.T., DRUMMEY G.D., ISSELBACHER K.J.- Pancreatitis and hyperlipemia : a study of serum lipid alterations in 25 patients with acute pancreatitis.- Medicine 1966, 45, 2, 161.
- 28- GRILLIAT J.P., GRAUCHER P. et LAURENT J.- Syndrome de Zieve : à propos du rôle de l'alcool sur le métabolisme lipidique.- Ann. Méd. Nancy 1965, 4, 834.
- 29- GROSS J.B.- Some recent developments pertaining to pancreatitis.- Ann. Int. Med. 1958, 49, 796.
- 30- HABER I.- Syndrome de Zieve. Relation d'un cas.- Acta Gastro-Entérol. Belg. 1961, 24, 251.
- 31- HABERMANN E., KRUSHE B.- Action of phospholipase A and C on plasma lipids and erythrocytes in vivo.- Biochem. Pharmacol. 1962, 11, 400.
- 32- HAYASHI T. et STERMERMAN G.N.- Chronic alcoholism with pancreatitis cirrhosis and hyperlipemia.- Arch. Int. Med. 1967, 120, 465.
- 33- HORNING M.G., WILLIAMS E.A., MALING H.M., BRODIE

- B.B. et BUTLER W.M.Jr.- Depot fat as source of increased liver triglycerides after ethanol.- Biochem. Biophys. Res. Commun. 1960, 3, 635.
- 34- ISSELBACHER K.J. et GREENBERGER N.J.- Metabolic effects of alcohol on liver.- New Engl. J. Med. 1964, 270, 351, 356 et 402, 410.
- 35- JEUNET H. et HASSIG A.- Le rôle des lysophosphatides et des acides gras dans l'hémolyse.- Helvetico Medica Acta 1963, 30, 756-795.
- 36- JONES D.P., LOSOWSKY M.S., DAVIDSON C.S. et LIEBER C.S.- Effects of ethanol on plasma lipids in man.- J. Lab. Clin. Med. 1963, 62, 675.
- 37- KESSEL L.- Acute transient hyperlipemia due to hepato-pancreatic damage in chronic alcoholics (Zieve's Syndromes).- Amer. J. 1962, 32, 747.
- 38- KESSLER J.I., KNIFFEN J.C. et JANOWITZ H.D.- Lipoprotein lipase inhibition in the hyperlipemia of acute alcoholic pancreatitis.- New England J. Med. 1963, 269, 943.
- 39- KRUGER G.A. et SHUBERT G.E.- Observations expérimentales morphologiques et cliniques avec des infusions d'émulsions lipidiques.- Anesth. Analg. 1963, 20, 109-117.
- 40- KUHN O., MEYER J. et WAGNER A.- Passagère hémolytische Anemia bei hyperlipämie und leberschämie infolge Alkoholismus (Zieve syndrome).- Dtsch. Med. Wschr. 1966, 91, 1634.
- 41- LAMELIN J.P., ORCEL R., BOIVIN P. et FAUVERT R.- Etude clinique et biologique de 25 cas de stéatose hépatique éthylique.- Arch. Mal. App. Digest. 1965, 54, 737.

- 42- LEEVY C.M., ZINKE M.R., WHITE J.J. et GRASSI A. M.- The clinical observations on the fatty liver.- Arch. Int. Med. 1953, 92, 527.
- 43- LEVEEN H.H., GIORDANO P., JOHNSON A. et ELIOTT B.- Hemolysis following infusions of fat emulsions.- Am. J. Dig. Diseases 1965, 10, 675-688.
- 44- LIEBER C.S. et SCHMID R.- The effect of ethanol on fatty acid metabolism. Stimulation of hepatic fatty acid synthesis in vitro.- J. Clin. Invest. 1961, 40, 394.
- 45- LOEPER J., ROUFFY J., LOEPER J.- Communication à la Société d'Athérosclérose et des Artériopathies périphériques.- Séance du 20 Janvier 1968.
- 46- LOSOWSKY M.S., JONES D.P., DAVIDSON G.S. et LIEBER G.S.- Studies of alcoholic hyperlipemia and its mechanism.- Amer. J. Med. 1963, 35, 794.
- 47- MAINGUËT P., THISS O., JACOBS E., BALASSE E. et VAN GEEL P.- Le syndrome de Zieve: considérations à propos de trois cas.- Acta Gastro-Entérol. Belg. 1966, 29, 974-984.
- 48- MIYAZAKI I.- Un cas d'intoxication alcoolique chronique avec hyperlipémie chez un malade atteint de tuberculose pulmonaire (syndrome de Zieve).- Jap. J. Clin. Med. 1965, 23, 2277.
- 49- MYERSON E.H. et GILBERT D.- Observation on acute anemia of alcoholism.- Am. J. Med. Sci. 1952, 244, 696.
- 50- MYERSON R.M.- Manifestation aiguë de l'alcool sur le foie, avec référence spéciale au syndrome de Zieve.- Am. J. Gastro-Entérol.,

Avril 1968, 49, n° 4, 304, 411.

- 51- NESTEL P.J. et HIRSCH E.Z.- Mechanism of alcohol induced hypertriglyceridemia.- J. Lab. Clin. Med. 1965, 66, 357.
- 52- PAYSANT-DIAMANT M. et POLONOVSKI J.- Incorporation in vitro du phosphore 32 dans les phospholipides globulaires du sang humain.- Bull. Soc. Chim. Biol. 1960, 42, 337.
- 53- PAYSANT-DIAMANT M. et POLONOVSKI J.- Action enzymatique des globules rouges de rat sur le phosphatiglycérol.- Bull. Soc. Chim. Biol. 1967, 49, 170-176.
- 54- PEQUIGNOT H., GUERRE J., COCHETON J.J., CHRISTOFOROV B.- A propos d'un cas de syndrome de Zieve.- Les Cahiers du Collège de Médecine des Hôpitaux, Janv. 1969, n° 1.
- 55- PETITE J.P.- Le syndrome de Zieve.- Presse Méd., 23 Mai 1964, 72, n° 25, 1501.
- 56- PETITE J.P.- Le syndrome de Zieve.- Vie Méd., Octobre 1967, n° 48, 1209-1224.
- 57- PINTER C.G. et BAILEY R.E.- Mechanism of rabbits fed a cholesterol acontaining diet.- Amer. J. Physiol. 1961, 200-292.
- 58- POLONOVSKI J. et INFANTE R.- Aspects biochimiques de la stéatose hépatique.- Vie Méd., Octobre 1967, n° 48, 1155-1179.
- 59- PRIEST R.E. et NORMAN S.J.- Diet induced hemolytic anemia in the rat : concomitant hemosiderosis.- Arch. Path. 1362, 74, 423.

- 60- RONCA P.C.- Transiant hypercholesterolemia in an alcoholic with associated jaundice, hyperlipemia and anemia.- Amer. J. Gastroenterol. 1966, 46, n° 6, 490-494.
- 61- ROUFFY J.- Thèse méd. Paris, 1966.
- 62- ROUFFY J. et TRICOT R.- Hyperlipoprotéïnémies héréditaires et athérosclérose.- Annales de Cardiologie et d'Angéiologie, n° 2, 1968.
- 63- SCHÄFFNER F., LOEBEL A. et WEINER M.A.- Hepato-cellular changes in acute alcoholic hepatitis.- J.A.M.A. 1962, 180, 768.
- 64- SCHAPIRO R.H., SCHEIG R.J., DRUMMEY G.D. et ISSELBACHER K.J.- Effect of prolonged ethanol ingestion on the transport and metabolism of lipids in man.- New Engl. J. Med. 1965, 272, 610.
- 65- STRÖM J.- Zieve's syndrome. Report of a case.- Acta Med. Scand. 1963, 174, 219.
- 66- SULLIVAN L.W. et HERBET V.- Mechanism of hemato-suppression by ethanol.- Am. J. Clin. Nutrition 1964, 14, 238.
- 67- SULLIVAN L.W. et HERBET V.- Suppression of hematopoeisis by alcohol.- J. Clin. Invest. 1964, 43, 2048.
- 68- TAYEAN F., JENSEN R., AUBERTIN J.- Le facteur clarifiant.- Exp. Ann. Biochim. Méd. 1965, 26, 178, 213.
- 69- TOBIAS H. et DAWSON A.M.- Free fatty acid mobilization and plasma triglycerid clearance in alcoholic hyperlipemia.- Gastro-enterology, 1966, 50, 393.

- 70- VARAY A., ORCEL L., BERTHELOT J. et FABRE J.C.-
Sur un syndrome stéatose - ictère cholostati-
que. Les stéatoses ictérogènes.- Arch. Mal.
App. Dig. 1962, 51, 542.
- 71- VOGEL W.C. et ZIEVE L.- Conversion of lecithin
to lysolecithin as a source of fatty acid in
inbated plasma and serum.- Proc. Soc. Exper.
Biol. Med. 1962, 3, 111, 538.
- 72- WAREMBOURG W., BISERTE G., PAUCHANT M., JAILLAR
J., SEZILLE G. et BERTRAND M.- Hyperlipémie au
cours d'une hépatite chronique d'origine alcoo-
lique.- La Presse Méd., 9 Novembre 1968, 76,
n° 43.
- 73- WATKIN D.M.- Clinical, chemical, hematologic and
anatomic changes accompanying repeated intra-
venous administration of fat emulsion to man.
- Metabolism 1957, 6, 785.
- 74- WESTERMAN M.P., BALCERZAK et HEINLE E.W.Jr.- Les
lipides des globules rouges dans le syndrome
de Zieve : leur relation avec l'hémolyse et la
fragilité osmotique des globules rouges.- J.
Lab. Clin. Med. 1968, 72, 663, 669.
- 74- WHITCOMB M.C. et JOB M.J.- Zieve's syndrome : a
case report.- Rocky Mountain Med. J. 1960,
57, 49.
- 75- ZIEVE L.- Jaundice, hyperlipemia and hemolytic
anemia : a heretoford unrecognized syndrome
associated with alcoholic fatty liver and
cirrhosis.- Am. Int. Med. 1958, 48, 471.
- 77- ZIEVE L.- Hemolytic anemia in liver disease.-
Medicine 1966, 45, 497.
- 78- ZIEVE L. et HILL E.- Deux variétés d'anémie

hémolytique au cours de la cirrhose.- Revue
Internat. Hépatol. 1961, 11, 385.

79- ZIEVE L. et VOGEL W.C.- Measurement of lecithi-
nase A in serum and other body fluids.-
J. Lab. Clin. Med. 1961, 57, 586.
